

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med., Dr. sc. h. c., Dr. med. vet. h. c.,
Dr. med. h. c. Hans Freiherr von K r e ß

CLEARANCEUNTERSUCHUNGEN UND NIERENHISTOLOGIE BEI
MIT STREPTOLYSIN UND STREPTOKOKKEN DER SEROGRUPPE A,
TYP 4 BEHANDELTEN KANINCHEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Werner Schmitz
aus Guben

1967

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr.med., Dr.sc.h.c., Dr.med.vet.h.c.,
Dr.med.h.c. Hans Freiherr von K r e ß

CLEARANCEUNTERSUCHUNGEN UND NIERENHISTOLOGIE BEI
MIT STREPTOLYSIN UND STREPTOKOKKEN DER SEROGRUPPE A,
TYP 4 BEHANDELTEN KANINCHEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Werner Schmitz
aus Guben

Dekan: Professor Dr. med. Hans Wolfgang Spier
Referent: Priv. Doz. Dr. med. Meta Alexander
Korreferent: Professor Dr. med. Wilhelm Maßhoff



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 18. 10. 1967

Disposition:

	<u>Seite</u>
I. Nierenkomplikationen bei Streptokokkeninfektionen	1 - 3
II. Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis	4 - 18
1. Latenzzeit	4
2. Nephrotoxin-Nephritis	4 - 6
3. Autoantikörper als nephritisauslösender Faktor?	6 - 10
4. Chronischwerden der Nephritis durch Autoantikörper?	10 - 12
5. Pathogenetische Bedeutung der Streptokokken	12 - 18
a) Klinisch-epidemiologisch	12 - 16
b) Tierexperimentell	16 - 18
III. Clearance-Methoden	19 - 21
IV. Eigene Untersuchungen	22 - 54
1. Ziel der eigenen Untersuchungen	22
2. Methodik	23 - 26
3. Ergebnisse	27 - 54
V. Diskussion der Ergebnisse	55 - 66
VI. Hinweise auf neuere Literatur	67 - 68
VII. Zusammenfassung	69
VIII. Literaturangaben	70 - 75

I. Eine Reihe von Nierenerkrankungen gilt heute als Komplikationen vorausgegangener Streptokokkeninfektionen. Die verschiedenen Formen der Nierenkomplikationen werden im folgenden kurz abgehandelt.

1. Interstitielle Frühnephritis

In den ersten Tagen des Scharlach kann als Frühreaktion eine interstitielle Nephritis auftreten, die klinisch meist nur eine geringgradige Proteinurie und Hämaturie zeigt. Diese interstitielle Frühnephritis verläuft im allgemeinen leicht, kann aber - so bei septischem Scharlach - zu einer akuten tubulären Insuffizienz mit Oligurie, Anurie und Urämie führen. Pathologisch-anatomisch erscheinen die Nieren insgesamt geschwollen; histologisch erkennt man eine entzündliche Infiltration des Nierenparenchyms mit Lymphocyten und Plasmazellen mit nachfolgender Sklerosierung, besonders der Markrindengrenze ¹. An der Volhard'schen Klinik untersuchte Neu ² 1800 Scharlachfälle auf eventuelle Nierenerscheinungen. In 13,2 % der Fälle zeigten Harnuntersuchungen im Anfangsstadium des Scharlachs geringgradige Hämaturie, Albuminurie und Zylindrurie, deren Stärke in keine Beziehung zur Schwere des Scharlachs zu bringen war. Da diese Harnsymptome bei einigen Patienten am Ende der 2. oder Anfang der 3. Woche wieder auftraten, wurde erörtert, ob es sich dabei um abortive Glomerulonephritiden handelte.

2. Akute diffuse Glomerulonephritis

Dieser toxisch bedingten, interstitiellen Frühnephritis, die nicht nur Scharlach, sondern auch Angina, Erysipel, Lues, Pneumonie u. a. begleiten kann, muß man die akute diffuse Glomerulonephritis gegenüberstellen, die meist in der 3. Woche nach Streptokokkeninfektionen auftritt. Die klassische Form geht mit deutlicher Albuminurie und Hämaturie (88 %), Hypertonie (73 %) und Ödemen (82 %) einher. Zu Beginn einer

diffusen Glomerulonephritis macht sich als erstes Zeichen einer glomerulären Läsion eine Hyperämie der Kapillarschlingen bemerkbar; in einigen Schlingen werden dann serofibrinöse Massen sichtbar, die reichlich Leukocyten enthalten. Im weiteren Verlauf schwellen die Endothelzellen und vermehren sich. Das interkapilläre Mesangium erfährt eine Verbreiterung und Aufquellung, und auf der Außenfläche der Basalmembran schlagen sich eiweißhaltige Präzipitate nieder³. Der Kapselraum füllt sich mit Blut, die epithelialen Zellen desquamieren. Die Tubulusepithelien lassen eine trübe Schwellung erkennen und zum Teil sogar eine hyalintropfige Entartung. Außerdem liegt häufig eine diskrete interstitielle Infiltration vor.

Die renale Plasmadurchströmung ist - wie Reubi⁴ durch Clearanceuntersuchungen zeigen konnte - in den ersten Krankheitstagen normal oder nur leicht erhöht. In der 2. bis 3. Woche entwickelt sich im allgemeinen eine Hyperämie, abgesehen von den schweren Verlaufsformen, bei denen starke Schwellung und Proliferation des Endothels trotz Gefäßerweiterung zur partiellen Verlegung der Kapillarlumina führen. Durch Anlagerung von Fibrin und Verdickung der Kapillarwandungen wird die Ultrafiltration erschwert, so daß schließlich in der 3. bis 4. Krankheitswoche die niedrigsten Glomerulumfiltrate beobachtet werden. Das Absinken des filtrierten Plasmaanteiles ist somit bei normaler bzw. leicht erhöhter Durchblutung ein Charakteristikum für die akute diffuse Glomerulonephritis.

3. Herdnephritis

Bei der Herdnephritis, die ebenfalls in der 3. Woche nach Streptokokkeninfektionen auftritt, fehlen Hypertonie und Ödeme. Eine geringgradige Albuminurie, Mikrohämaturie und einige Zylinder sind die klinischen Befunde. Die Nierenfunktion ist meist nicht eingeschränkt.

Man kann heute die Herdnephritis nicht mehr streng von der diffusen Glomerulonephritis trennen. Bei der tierexperiment-

tellen Masugi-Nephritis zeigte sich, daß durch verschiedene Nephrotoxindosen bei den Versuchstieren alle Stufen der entzündlichen Veränderungen hervorgerufen werden konnten, von den proliferativ-entzündlichen Läsionen einzelner Glomerula bzw. glomerulärer Kapillarschlingen bei der Herdnephritis bis zum Vollbild einer akuten diffusen Glomerulonephritis. Arnold⁵ kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Bei Clearanceuntersuchungen an Tonsillektomierten mit einer Herdnephritis stellte er diffuse Nierenschäden fest, die normalerweise nicht zu diesem Krankheitsbild gehören. Die sogenannte Herdnephritis muß daher als abortive Form der Glomerulonephritis aufgefaßt werden.

II. Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis

1. Latenzzeit

Die akute diffuse Glomerulonephritis kann nach Angina, Pharyngitis, Zahnabszess, Sinusitis, Impetigo, Scharlach u. a. 1 bis 3 Wochen später als Komplikation auftreten. Die Latenzzeit zwischen dem vorangehenden Infekt und dem Ausbruch der akuten Nephritis weist auf einen allergischen Mechanismus hin. In diesem freien Intervall könnte sich ein genügend hoher Antikörper-Titer gegen die in die Blutbahn eingeschwemmten Erregertoxine gebildet und eine Antigen-Antikörper-Reaktion die akute Nierenentzündung ausgelöst haben. Fälle, bei denen der Beginn der Hämaturie mit einem Urtikarienschub oder dem Auftreten eines Exanthems zusammenfällt ⁵, unterstützen diese Annahme ebenso wie die Untersuchungsergebnisse von Dieckhoff ⁶, der bei Kindern mit akuter Glomerulonephritis eine vermehrte Histaminausscheidung im Urin fand.

2. Nephrotoxin-Nephritis

a) Tierexperiment von Masugi

In dem Bemühen, Näheres über die Pathogenese der Glomerulonephritis zu erfahren, gelang es Masugi ⁷ 1935 als erstem, im Tierexperiment ein der menschlichen Glomerulonephritis ähnliches Bild zu erzeugen. Er stellte durch Sensibilisierung von Enten mit Kaninchennierenbrei "nephrotoxische Antiseren" her. Sie enthielten gegen Kaninchenniere gerichtete Antikörper und riefen nach Injektion bei gesunden Kaninchen innerhalb von 8 bis 10 Tagen Nierenschädigungen im Sinne einer akuten diffusen Glomerulonephritis hervor.

Nach anfänglicher Hyperämie zeigte sich histologisch eine Schwellung der glomerulären Kapillarschlingen, Kernvermehrung und Proliferation der Endothelien, ferner Eiweißexsudation in den Kapselraum. Bei längerem Krankheitsverlauf begann die Bowman'sche Kapsel zu wuchern; es kam zur typischen Halbmond-

bildung, zur Verödung der Glomerula und nach einigen Monaten zum bekannten Bild der Schrumpfniere.

b) Pathogenese der Masugi-Nephritis

Die Versuchsanordnung von Masugi hatte den Vorteil, daß die Erzeugung einer tierexperimentellen Nephritis leicht zu reproduzieren war. Sie wurde daher von vielen Autoren als Grundlage für weitere Nachforschungen in der Pathogenese der Glomerulonephritis verwandt.

Um Ort und Geschwindigkeit der Antigen-Antikörper-Reaktion bei der Masugi-Nephritis zu bestimmen, führten Sarre & Wirtz⁸ folgende Versuche durch:

Nachdem sie in Vorversuchen festgestellt hatten, daß man die Arteria renalis bis zu einer halben Stunde abklemmen kann, ohne die Nieren zu schädigen, unterbrachen sie während und nach der Antiseruminjektion den Kreislauf einer Niere für 15 bis 20 Minuten. Anschließend wurde die Durchblutung wieder freigegeben. Nach 8 bis 11 Tagen zeigte die Niere, deren Blutzufuhr nicht unterbrochen worden war, eine schwere Glomerulonephritis, während die kurzzeitig vom Kreislauf ausgeschaltete Niere bis auf eine angedeutete Schlingenverquellung unverändert geblieben war. Sarre & Wirtz folgerten daraus:

1. Die Antikörper werden sofort in der Niere fixiert. Diese einmalige Fixation genügt, um eine Nephritis auszulösen. Würde die Schädigung durch ein Toxin oder durch ein Produkt der Antigen-Antikörper-Reaktion verursacht, so müßte die zweite Niere nachträglich ebenfalls erkranken.
2. Werden beide Nieren während der Injektion des Antiserums aus dem Kreislauf ausgeschaltet, so weisen sie keine oder nur geringfügige Veränderungen auf. Die "nephrotoxischen" Antikörper werden also auch in anderen Geweben fixiert, bevorzugt in der Niere.
3. Die Fixation der Antikörper muß schon in weniger als 25 Minuten stattgefunden haben, wenn die zweite Niere nicht auch erkranken soll.

Pressman ⁹ konnte durch radioaktive Markierung der Antikörper nachweisen, daß diese schon nach einmaliger Nierendurchströmung fast völlig aus dem Blut verschwunden sind. Seegal ¹⁰ wandte ein fluoreszenzmikroskopisches Verfahren an und konnte zeigen, daß die Anti-Nieren-Antikörper nach 20 Minuten in den Glomerula gebunden und dort noch nach 150 Tagen sichtbar sind. Die große Geschwindigkeit der Antikörperfixation ließ sich nur durch die Bindung an den Gefäßapparat erklären. Diese Vermutung wurde durch Untersuchungen von Hills & Cruickshank ¹¹ bestätigt; ein speziell gegen Rattenglomerula gerichtetes, mit Fluoreszein beladenes Anti-Glomerulum-Serum von Kaninchen wurde ausschließlich an den Basalmembranen der glomerulären Kapillaren gebunden. Das wird durch die Experimente von Krakower & Greenspon ¹² verständlich. Bei der Herstellung von Antiseren benutzten sie anstatt der üblichen Nierengewebsemulsionen Zentrifugatfraktionen und stellten fest, daß die der Basalmembran entsprechende Fraktion die größte Antigenaktivität zeigte. Ohne diese Fraktion konnten sie kein nephrotoxisches Serum erzeugen.

3. Autoantikörper als nephritisauslösender Faktor?

a) Erste Versuche

Schwentker & Comploier ¹³ gingen bei ihren Untersuchungen von der Überlegung aus, daß körpereigenes Nierengewebe unter der Einwirkung von Erregertoxin möglicherweise antigene Eigenschaften entwickelt und es dadurch zur Bildung von Autoantikörpern kommt. Sie verwendeten bei ihren Experimenten homologes Nierengewebe, das sie den Tieren zusammen mit Staphylokokken- bzw. Streptokokkenvaccine wiederholt injizierten. 1 bis 2 Wochen nach Beginn dieser Behandlung konnten sie im Serum der Versuchstiere komplementbindende Antikörper gegen arteigenes Nierengewebe nachweisen. Wurden Nierengewebsemulsionen oder Bakterienvaccine allein injiziert, fanden sich keine gegen Nierengewebe gerichteten Antikörper im Serum. Die Autoren folgerten daraus, daß das Erregertoxin

im Sinne eines Schleppers wirkt, indem es, an ein spezifisches Hapten der Nierenzelle gekoppelt, diese zu einem Vollantigen ergänzt und dadurch die Bildung von "Auto-Antinieren-Antikörpern" bewirkt.

b) Nachweis von Autoantikörpern im Serum

Die Theorie von Schwentker & Comptoiser setzt voraus, daß diese Auto-Antinieren-Antikörper tatsächlich im Serum der Nephritispatienten existieren und nierenschädigend wirken. Die Existenz von Autoantikörpern im Serum schienen die Untersuchungen von verschiedenen Autoren zu bestätigen. Lange¹⁴ fand mit Hilfe einer modifizierten Collodiumpartikel-Technik in 68 % der Fälle mit akuter Nephritis und in 78 % der Fälle mit chronischer Nephritis positive Reaktionen mit Nierenextrakten, wobei die letzteren höhere Titer zeigten. Im großen und ganzen wurden von Pfeiffer & Bruch¹⁵ mit der gleichen Methode ähnliche Ergebnisse erzielt. Auch ihnen fiel auf, daß sich besonders bei chronischen Nephritikern positive Autoantikörper-Titer nachweisen ließen. Es stellte sich jedoch heraus, daß die angewendeten Untersuchungsmethoden keine eindeutige Aussage darüber zuließen, ob an positiven Reaktionen tatsächlich Nierenantikörper beteiligt sind oder andere komplementbindende oder -verbrauchende Reaktionen ablaufen und die Existenz eines Autoantikörpers vortäuschen¹⁶.

c) Nachweis von Autoantikörpern im Gewebe

Da man annehmen mußte, daß eventuell auftretende Autoantikörper sehr bald mit dem an den Glomerula haftenden Antigen reagieren würden, und daher von vornherein keine hohen Antikörper-Titer erwarten durfte, versuchte man, sie am Ort ihrer Fixation im Gewebe nachzuweisen. Tatsächlich fand Mellors¹⁷ bei der menschlichen Glomerulonephritis Gammaglobuline, die an der Basalmembran haften und wahrscheinlich Antikörper sind.

Die Japaner Ogawa & Sato¹⁸ konnten 1938 zeigen, daß der Beginn der Nephrotoxin-Nephritis beim Kaninchen mit einem deutlichen Abfall des Serumkomplementspiegels (C') einhergeht. Diesen Komplementabfall bestätigten Fischel & Gajdusek¹⁹ auch für die menschliche Glomerulonephritis. Von 18 Patienten, die innerhalb der ersten 10 Krankheitstage beobachtet wurden, wiesen 17 stark erniedrigte Komplementtiter auf. Nach etwa drei Wochen erreichte der C'-Spiegel bei mehr als der Hälfte der Patienten wieder normale Werte. Burkholder²⁰ zeigte 1961 mit Hilfe von Antikomplementseren, daß die C'-Bindung an der Stelle der Lokalisation der Gamma-globuline im Glomerulum stattfindet. Diese Untersuchungen sind allerdings noch kein Beweis für die Beteiligung von Autoantikörpern; die dargestellten Antikörper können ebenso gut gegen das über Monate im Glomerulum nachweisbare Streptokokkenantigen gerichtet sein²¹. Die Existenz von Autoantikörpern bleibt also trotz aller Bemühungen, sie einwandfrei nachzuweisen, sehr zweifelhaft.

d) Sog. Cavelti-Nephritis

Selbst wenn man annimmt, daß mit den oben kritisierten Nachweismethoden Autoantikörper dargestellt worden sind, bleibt die Frage offen, ob sie in der Lage sind, Nierenschädigungen hervorzurufen. Mit diesem Problem beschäftigte sich das Ehepaar Cavelti²² in seinen Experimenten. Sie injizierten Gemische von Nieren-suspensionen und Streptokokken verschiedener Aufbereitung intraperitoneal. Die Antinieren-Antikörper-Titer bestimmten sie mit der Collodium-Partikel-Agglutination von Cannon & Marshall. Bei Versuchen mit 83 Kaninchen zeigte jedoch nur ein Tier klinisch eine Proteinurie, Mikrohämaturie und Zylindrurie und pathologisch-anatomisch das Bild einer Nephritis. Die übrigen Tiere hatten zum Teil zwar sehr hohe Antinieren-Antikörper-Titer, ließen aber keinerlei Nierenveränderungen erkennen. Erfolgreicher verliefen die Versuche mit Ratten, bei denen Auto-Antinieren-Antikörper erzeugt wurden. Bei 44 von den 61 Ratten sahen die Caveltis eine Glomerulonephritis.

Diese vielversprechenden Ergebnisse konnten jedoch von anderen Autoren, welche die Experimente von Cavelti zu reproduzieren versuchten, nicht bestätigt werden. Auch Humphrey²³, der sich streng an die Angaben von Cavelti hielt und sogar den gleichen Streptokokkenstamm benutzte, hatte keinen Erfolg. Bohle & Mitarbeiter²⁴, die nach der gleichen Methode vorgehen, fanden nach Injektion des Streptokokkennierengewebsgemisches überwiegend tubuläre Schäden, die sie als leichte bis mittelschwere Glomerulonephrose beschrieben. Dieses Bild zeigte sich aber auch nach hohen Dosen von Streptokokken allein. Eine diffuse Glomerulonephritis konnten sie bei keinem Tier morphologisch sichern. Bohle empfiehlt daher, "auf den Ausdruck 'Cavelti-Nephritis' solange zu verzichten, wie nicht einwandfrei erwiesen ist, daß durch die Wirkung von Autoantikörpern eine diffuse Glomerulonephritis erzeugt werden kann."

e) Weitere Versuche zum Autoantikörperproblem

Die Experimente von Sarre & Rother²⁵ lassen ebenfalls Zweifel an der Autoantikörperhypothese aufkommen. Mittels der indirekten Hämagglutination fanden sie Autoantikörper nur bei Tieren, die sie mit Streptokokken behandelt hatten. Bei schweren Masugi-Nephritiden, Pyelonephritiden nach Coli- oder Enterokokkeninfektionen und bei Hydronephrosen blieben die Reaktionen negativ. Hatten sich nach wiederholten Streptokokkeninjektionen positive Autoantikörper-Titer und eine langsam diffundierende Herdnephritis entwickelt, so gingen beide Erscheinungen nach Absetzen der Injektionen wieder zurück. Wären die Autoantikörper verantwortlich für die Unterhaltung des nierenschädigenden Prozesses, müßte man eine fortlaufende Schädigung bis zum Bild einer Schrumpfniere erwarten.

Diese Arbeiten scheinen die Bedeutung der Autoantikörper für die Pathogenese der Nephritis zu widerlegen. Doch in neuester Zeit erhielt die Autoimmunhypothese neue Impulse durch die Experimente von Heyman²⁶. Er erzeugte bei Ratten durch intraperitoneale Injektionen von Nierenbrei mit einem

Zusatz von Freund's Adjuvans schwere nephrotische Veränderungen. Hohe Dosen von Freund's Adjuvans allein führten bei 3 von 10 Tieren ebenfalls zu einem leichten nephrotischen Syndrom; dieser Effekt wurde durch Zusätze von Nierengewebs-suspensionen verstärkt, während Zusätze von Muskel- oder Lungengewebe keine Verstärkung bewirkten. Das spricht für Autosensibilisierungsvorgänge; die Inkorporierung der säurefesten Bacillen scheint die Reaktion des Tieres auf den immunisierenden Reiz zu verändern und eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber dem injizierten Antigen hervorzurufen.

4. Chronischwerden der Nephritis durch Autoantikörper

a) Parabioseexperimente

Pfeiffer & Merrill ²⁷ vereinigten Ratten, bei denen sie zuvor eine Masugi-Nephritis erzeugten, durch Parabioseoperationen mit gesunden Tieren. Es gelang ihnen in allen Fällen, die Nephritis auf die primär gesunden Parabionten zu übertragen. Um auszuschließen, daß es sich bei den Organschädigungen um eine allgemeine immunologische Unverträglichkeit handelt, verwendeten sie bei ihren Versuchen genetisch durch Inzucht angenäherte Geschwistertiere. Schließlich gelang es ihnen auch, die Organspezifität des Übertragungsfaktors nachzuweisen. Mit Kaninchenserum, die Antikörper gegen Rattenaugen enthielten, erzeugten sie bei Ratten eine Ophthalmitis. Nach Verbindung der Kreisläufe mit denen gesunder Tiere erkrankten diese ebenfalls an Ophthalmitis. Die Übertragung der Krankheit wurde verhindert, wenn man den kranken Tieren vor der Parabioseoperation die Augen entfernte. Ergebnisse von immunoelektrophoretischen und fluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen machten unwahrscheinlich, daß an der Übertragung die dem ersten Tier injizierten heterologen Antikörper beteiligt waren. Chronisch nephritiskranke Ratten, bei denen eine pathogenetisch wirksame Menge heterologer Serumantikörper nicht mehr zu erwarten ist, schädigten ihre gesunden Partner gleichfalls.

Außerdem beschreiben die Autoren vier Fälle von Nierentransplantationen bei eineiigen Zwillingen, bei denen eine Übertragung der Nephritis auf das implantierte gesunde Organ stattfand. Sie fordern daher einen 'sekundär nephritisauslösenden Faktor', der für die Progression der akuten Glomerulonephritis in die chronische verantwortlich ist.

Lange ²⁸, der sich nach dem Beispiel Pfeiffers ebenfalls mit Parabioseversuchen beschäftigte und dessen Ergebnisse bestätigen konnte, nahm an, daß der erste Antigen-Antikörper-Komplex (Nephrotoxin und der dagegen gerichtete Antikörper) in beiden Parabionten zirkuliert und zur Bildung eines sekundären Antikörpers führt. Die sich anschließende Antigen-Antikörper-Reaktion sei dann möglicherweise Ursache für die Erkrankung des zweiten Tieres.

b) Diskussion des sekundär nephritisauslösenden Faktors

Sarre ²⁹ lehnt die Existenz des von Pfeiffer geforderten 'sekundär nephritisauslösenden Faktors' mit dem Hinweis auf einseitige chronische Nephritiden ab, die er zusammen mit Wirtz durch vorübergehendes Abklemmen einer Arteria renalis experimentell erzeugte. Selbst nach anderthalbjährigem chronischem Verlauf konnte ein Erkrankter der anderen Seite nicht festgestellt werden. Nephrotoxinmengen, die nach Ablauf der Abklemmzeit noch im Kreislauf zirkulierten (nach 20 Minuten noch etwa 15 %), wurden zum Teil zwar in der wieder freigegebenen Niere gebunden, reichten aber nicht mehr aus, eine Nephritis auszulösen. In einigen Fällen kam es zu geringgradigen Nierenschädigungen, die aber rasch ausheilten. Aus diesem Grunde lehnt Sarre es ab, Autoaggressionsmechanismen für das Chronischwerden von Masugi-Nephritiden anzunehmen, zumal es sich hier um ein und denselben Tierkörper handelte, während Pfeiffer zwei durch Inzucht zwar genetisch angenäherte, aber eben nicht identische Individuen benutzt hatte. Pfeiffer ³⁰ bezieht sich in seiner Entgegnung auf Angaben zahlreicher Autoren, die den Parabioseversuch als Weg aner-

kennen, einen passiven Übertragungsversuch zum In-vivo-Nachweis von Antikörpern und Autoantikörpern durchzuführen. Außerdem versichert er, daß bei den von ihm verwendeten genetisch angenäherten und damit immunologisch toleranten Inzuchttratten keine Parabioseintoxikationen als Unterform der Transplantationsallergie vorkommen. Zudem seien die transplantationsallergischen Nierenläsionen von den glomerulonephritischen pathologisch-anatomisch klar abgegrenzt. Schöffling³¹ u. a. aus dem Mitarbeiterkreis von Pfeiffer haben kürzlich anhand von fluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen zeigen können, daß das Entstehen einer einseitigen chronischen Masugi-Nephritis, wie sie Sarre beschrieb, durch eine Schutzfunktion autologer Gammaglobuline gegenüber dem nephritisauslösenden Faktor zustandekommt.

Entscheidend für das Nichterkranken der zweiten Niere ist der Kontakt mit dem nach der Abklemmzeit noch im Serum zirkulierenden Nephrotoxin. Dieses wird auch in der zweiten Niere gebunden und reagiert mit den gegen es gerichteten autologen humoralen Serumantikörpern. Dieser Vorgang ist aber mengenmäßig zu gering, bleibt daher folgenlos und schützt die Niere gegen den später auftretenden sekundären Faktor.

Müller-Ruchholtz³² kam zu den gleichen Ergebnissen wie Pfeiffer und entdeckte, daß Infusionen von weißen Blutzellen allein in der Lage sind, Nephritiden auf Geschwister-tiere zu übertragen. Da das weiße Blutbild bei Ratten zu 75 - 80 % aus Lymphocyten besteht, scheint der sekundär nephritisauslösende Faktor an Lymphocyten gebunden zu sein und somit der Überempfindlichkeitsreaktion von zellgebundenen verzögerten Typ anzugehören.

5. Pathogenetische Bedeutung der Streptokokken

a) Klinisch-epidemiologisch

Schon im Jahre 1917 erkannte Ophuls³³, daß die meisten Nephritisfälle beim Menschen durch Streptokokken verursacht werden; er vermutete, daß bestimmte Streptokokkenstämme dafür verantwortlich sind. Diese Vermutung ist durch zahl-

reiche klinisch-epidemiologische Untersuchungen der letzten Jahre gestützt worden.

Es ist auffallend, daß die Erkrankungsrate an akuter Glomerulonephritis nach Streptokokkeninfektionen erheblichen Schwankungen unterworfen ist, die Prozentzahl nachfolgender Erkrankungen an akutem rheumatischem Fieber aber nahezu konstant bleibt. Die Häufigkeit der Nierenkomplikationen schwankt von Epidemie zu Epidemie zwischen 0,04 und 18 %; das rheumatische Fieber dagegen tritt immer in 2,5 bis 3 % der Fälle auf ³⁴, ³⁵. Es lag nahe, diese wechselnde Erkrankungshäufigkeit mit der Existenz von Streptokokken zu erklären, die besondere nierenschädigende Eigenschaften haben. Man begann daher, bei Patienten mit akuter Glomerulonephritis nachzuforschen, welche Streptokokken für die vorangegangene Infektionskrankheit verantwortlich waren.

Bei 4 Jungen, die gleichzeitig in einer Schulklasse in Connecticut an akuter Nephritis erkrankten, wurden hämolysierende Streptokokken vom Typ 12 der Serogruppe A isoliert. Untersuchungen, die daraufhin an den Mitschülern durchgeführt wurden, ergaben bei 29 % eine Hämaturie, die zum Teil von Albuminurie begleitet war ³⁶.

Rammelkamp & Weaver führten bei 31 Patienten mit akuter Nephritis aus verschiedenen Gegenden der USA Typenbestimmungen an den infizierenden Erregern durch ³⁷. Sie fanden in 26 Fällen den Typ 12, in 4 Fällen den Typ 4 und einmal den Typ 25 der hämolysierenden Streptokokken. Bei einem Nephritisausbruch auf Hawai wurde bei 2 Patienten der Typ 4 isoliert.

Wertheim ³⁸ untersuchte 39 Nephritispatienten, die an zwei New Yorker Hospitälern im Laufe von sechs Jahren beobachtet wurden. Bei allen ließen sich Streptokokken der Gruppe A nachweisen, darunter 20-mal Typ-12-Streptokokken.

Reubi & Löffler ³⁵ untersuchten Rachenabstriche von 14 an verschiedenen Nephropathien erkrankten Patienten. Nur bei 4 der Patienten mit akuter Glomerulonephritis konnten Streptokokken isoliert werden. Typenbestimmungen nach den Methoden von Griffith und Lancefield identifizierten sie als Typ-12-Streptokokken.

Im Verlauf einer Epidemie in einem Kindergarten, die vom Typ 12 abhängig zu sein schien, wurden 7 Fälle von akuter hämorrhagischer Nephritis beobachtet. Bei weiteren 4 Kindern entdeckte man eine ständige Hämaturie und Erythrocytenzylinder im Urin ³⁹.

Stetson & Mitarbeiter ⁴⁰ untersuchten 367 Soldaten, die während einer Anginaepidemie erkrankten. Rachenabstriche ergaben 184-mal Typ-12-Streptokokken. Bei weiteren 136 Patienten wurden die Typen 3, 6, 19 und andere Streptokokken der Gruppe A isoliert, während bei den restlichen 37 Patienten keine Streptokokken nachgewiesen werden konnten. Über alle drei Gruppen verteilt trat bei einem Teil der Patienten innerhalb der ersten fünf Krankheitstage eine leichte Hämaturie (mehr als 10 Ery. pro mm³ Harn) auf, die bei den Typ-12-Infizierten jedoch stärker und häufiger war. Die Autoren vergleichen diese Hämaturie und die ihr parallele Albuminurie der ersten Krankheitstage mit der sog. febrilen Albuminurie, die während vieler akuter Infektionen auftritt und mit der Entfieberung wieder verschwindet. Einige der Typ-12-Infizierten zeigten im Unterschied zu den übrigen in der 2. und 3. Krankheitswoche erneut eine Hämaturie. Aus starker Hämaturie, Blutdruckanstieg, Ödemen und Azotämie wurde bei 11 Patienten eine akute Glomerulonephritis diagnostiziert. Weitere 10 Soldaten mit mäßiger Hämaturie waren auf Glomerulonephritis verdächtig. Zusammen zeigten also 12 % der 184 mit Typ-12-Streptokokken infizierten Patienten nephritische Erscheinungen, während nur bei einigen der anderen Patienten eine geringgradige Hämaturie in der Rekonvaleszenz nachzuweisen war. Die relativ kurze Latenzzeit von durchschnittlich 10 Tagen zwischen Streptokokkeninfektion und Nephritis führte Stetson auf die Tatsache zurück, daß von Beginn der Angina an regelmäßige Harnuntersuchungen durchgeführt wurden.

Bis 1957 isolierte Rammelkamp ⁴¹ 87 Streptokokkenstämme bei 83 Nephritispatienten und deren Umgebung. Davon gehörten 78 % zum Typ 12 und 18 % zum Typ 4. Bei Nephritisausbrüchen in Honolulu und Japan wurden ebenfalls Typ-4-Streptokokken

für die Erkrankung verantwortlich gemacht ⁴².

Im Verlauf einer Anginaepidemie unter Kindern im Indianer-Reservat Red Lake (Minnesota), während der auch einige Nephritisfälle auftraten, wurde ein Streptokokkenstamm der Serogruppe A isoliert, der keinem der bisher bekannten Typen zugeordnet werden konnte ⁴³. Mit Hilfe einer Komplement-Fixationsmethode stellte man fest, daß es sich bei dem Red-Lake-Streptokokkus um einen selbständigen, geographisch weit verbreiteten Typ handelt, der sich immunologisch vom Typ 12 unterscheidet ⁴⁴.

Herzog ⁴⁵ berichtet über familiäre Häufungen von Nephritiden der verschiedensten Ätiologie. Er nahm an, daß die Nieren dieser Patienten besonders empfindlich gegenüber Erregertoxinen waren. In einigen Fällen wird es sich aber weniger um eine familiäre Disposition als um räumlich und zeitlich eng begrenzte Kontaktinfektionen mit besonders 'nephritogenen' Streptokokken gehandelt haben. So erkrankten von 11 Mitgliedern einer Familie, die eine Infektion mit Typ-1-Streptokokken durchmachte, 4 anschließend an akuter Glomerulonephritis ⁴⁶.

Schwedische Untersucher ⁴⁷ konnten die Ergebnisse der amerikanischen Autoren weitgehend bestätigen. Sie fanden bei 22 Patienten mit akuter postinfektiöser Glomerulonephritis und in deren Umgebung mit der Objektträgermethode nach Griffith in 14 Fällen typenspezifische Agglutinine gegen Typ 4 und in 12 Fällen gegen Typ 12.

All diese Untersuchungen machen wahrscheinlich, daß nur einigen wenigen Streptokokkentypen eine spezielle pathogenetische Bedeutung für die Erkrankung an einer akuten diffusen Glomerulonephritis zukommt, und zwar den Typen 12, 4, Red Lake und eventuell 1 und 25. Arbeiten von Bernheimer ⁴⁸ schienen diese Annahme zu stützen. Er wies nach, daß von 170 untersuchten Streptokokkenstämmen nur 98 in der Lage waren, Diphosphopyridinnukleotid (DPN) zu spalten, daß aber bei 39 von 41 von Nephritispatienten isolierten Stämmen das dazu nötige Ferment, die DPN-ase, vorhanden war.

Weitere Untersuchungen von Bernheim an nephritogenen Streptokokken ergaben, daß von 56 Typ-12-Stämmen 52 und von 14 Typ-4-Stämmen 13 DPN-ase-positiv waren. Bernheimer hielt es für möglich, daß diesem Ferment in der Pathogenese der akuten Nephritis eine Bedeutung als primär die Glomerula schädigende Substanz zukommt. Da die DPN-ase-Bildung eine Stammeseigenschaft ist, wäre demnach die nephritogene Wirkung von Streptokokken nicht typ-, sondern stammesgebunden ⁴⁹. Der Bedeutung der DPN-ase-Wirkung widersprach, daß Infektionen mit Streptokokkenstämmen, die keine DPN-ase bilden auch eine Nephritis nach sich ziehen können ⁵⁰. Es konnte keine Korrelation zwischen der DPN-ase-Aktivität von Streptokokken und ihrer nephritogenen Wirkung festgestellt werden. Schon vom Beginn der Infektion mit Typ-12-Streptokokken an erhöhte Anti-DPN-ase-Titer waren kein Schutz gegen den späteren Ausbruch einer Nephritis. Die Art, wie die als nephritogen angeschuldigten Streptokokkentypen wirken, konnte bisher nicht eindeutig aufgeklärt werden. Während einer kleineren Typ-12-Epidemie in Berlin ⁵¹ wurden zahlreiche Nierenkomplikationen in Form der interstitiellen Frühnephritis beobachtet, die auf eine nephrotoxische Wirkung der Streptokokken zurückgeführt werden können. Es ist daher anzunehmen, daß es nur dann zu einer Glomerulonephritis kommt, wenn eine Antigen-Antikörper-Reaktion hinzukommt.

b) Tierexperimentell

Die ersten erfolgreichen Versuche, mit Streptokokken Nierenschädigungen zu erzeugen, unternahm Duval im Jahre 1926 ⁵². Durch intraperitoneale Injektionen von Scharlachstreptokokkentoxin konnte er bei nicht immunisierten Kaninchen Nierenveränderungen hervorrufen, die aber nicht dem Bild einer menschlichen Glomerulonephritis entsprachen. Beeinflusst von den in dieser Hinsicht erfolgreicheren Experimenten von Masugi beschäftigte man sich in der Pathogenese der Nephritis mehr mit immunologischen Fragen. So fanden Sarre & Rother ²⁵ bei Experimenten zur Frage der Bedeutung von Autoantikörpern nach wiederholten Streptokokkeninjektionen bei ihren Versuchstieren eine langsam diffundierende Herdnephritis, die

nach Absetzen der Behandlung wieder zurückging. Bohle ²⁴, der nach der von Cavelti angegebenen Versuchsmethode keine Glomerulonephritis, sondern mehr tubuläre Veränderungen im Sinne der Glomerulonephrose erzeugen konnte, stellte fest, daß die Nieren seiner Versuchstiere derartige Schäden auch nach Injektionen hoher Streptokokkendosen allein zeigten.

Erst mit der Entdeckung besonders nephritogener Streptokokkentypen wurde die Frage wieder aktuell, ob Streptokokken allein in der Lage sind, eine akute Glomerulonephritis hervorzurufen.

Diffusionskammern, die für die Stoffwechselprodukte der Streptokokken, nicht aber für die Bakterienleiber selbst durchlässig waren, wurden 3 bis 8 Monate alten Mäusen intraperitoneal implantiert und dort 1 bis 3 Tage belassen ⁵³, ⁵⁴. Die 7 Tage später entfernten Nieren wiesen nur Veränderungen auf, wenn die Diffusionskammern eine Bouillon mit nachgewiesenen nephritogenen Typ-12-Streptokokken enthalten hatten. Man sah dann eine mäßige Verdickung der glomerulären Basalmembran und Adhäsionen zwischen den Kapillarschlingen und der Bowman'schen Kapsel, dazu Erguß und Erythrocyten in der Kapsellichtung. Außerdem waren Schäden an den Tubuli zu sehen, die meist stärker als die an den Glomerula waren. Klinisch fiel eine deutliche Proteinurie, vom 3. bis 4. Tag an, auf.

Intravenöse Injektionen von virulenten Typ-12-Streptokokken führten bei Kaninchen innerhalb weniger Tage zum Tode ⁵⁵.

Die Nieren zeigten toxische Veränderungen an den Tubuli und beginnenden Zerfall der Glomerulumschlingen. Bei Sensibilisierungen gegen die virulenten Erreger überwogen chronisch-interstitielle Veränderungen mit umschriebener Markfibrose und Kanälchenschwund. Wurden abgeschwächte oder abgetötete Erreger zur Sensibilisierung benutzt, so war das interstitielle Infiltrat geringer, und die Glomerula zeigten Zellvermehrung und Schlingenverklebungen. In keinem Fall konnte eine typische Glomerulonephritis erzeugt werden.

Reed & Matheson ⁵⁶ berichteten über Experimente, bei denen sich nach einmaligen oder mehrfachen subcutanen Injektionen

von Typ-12-Streptokokken bei Kaninchen eine Hypertonie, Albuminurie und mikroskopische Hämaturie entwickelten. Wiederholte intravenöse Injektionen eines Kulturfiltrates des gleichen Typs hatten den gleichen Erfolg. Wurden die Tiere durch wiederholte subcutane oder intravenöse Injektionen gegen den Erreger sensibilisiert, zeigten sie nach einigen Wochen einen erneuten Blutdruckanstieg, der besonders markant wurde, wenn nach der Sensibilisierung eine Reinfektion erfolgte. Die histopathologischen Befunde entsprachen aber auch bei diesen Versuchen mehr einer tubulären Schädigung im Sinne einer 'lower nephron nephrosis' als einer Glomerulonephritis.

Spätere Untersuchungen über den chemischen Charakter der nephritogenen Substanz der Typ-12-Streptokokken ⁵⁷ ergaben, daß es sich um ein dialysables Polypeptid handelt, das sich durch Ammoniumsulfat bei 60 bis 70 % Sättigung präzipitieren läßt. Schon 18 mg dieser Substanz, intravenös injiziert, genügten, um bei Kaninchen die Zeichen einer akuten Nephritis zu erzeugen; 134 mg eines nach der gleichen Methode aufbereiteten Dialysates von Typ-17-Streptokokken waren dazu nicht in der Lage.

Während bei Kaninchen immer tubuläre Schäden im Vordergrund standen, entwickelten Rhesusaffen 24 Tage nach der intravenösen Injektion dieser Polypeptide Bilder einer akuten bzw. subakuten Glomerulonephritis ⁵⁸. Das 'nephritogene' Polypeptid wurde den Affen im Abstand von jeweils 4 Tagen und in steigenden Dosen (1, 1, 2 und 3 ml, wobei 1 ml = 12 - 15 mg) injiziert. Klinische Befunde wurden nicht mitgeteilt; man beschränkte sich auf bioptische und autoptische Nierenuntersuchungen.

Williamson ⁵⁹ erzeugte nach der Methode von Reed auch bei Meerschweinchen eine Glomerulonephritis. Sechs Tiere, die er anschließend mit einem sog. 'antigenic residue' zur Blockierung von Reeds nephrotoxischen Polypeptiden behandelte, zeigten eine deutliche Senkung des Blutdrucks.

III. Clearance-Methoden

Die Hauptfunktion der Niere besteht darin, die Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten konstant zu erhalten. Es ist daher erforderlich, daß sie einerseits Stoffwechselendprodukte und nicht verwertbare Stoffe ausscheidet, andererseits aber alle Stoffe zurückhält, deren Verlust die Körperfunktionen beeinträchtigen würde. Diese selektive Ausscheidung durch die Niere erfolgt nach der allgemein anerkannten Filtrations-, Rückresorptions- und Sekretionstheorie. Danach findet in den Glomerula eine Ultrafiltration des Blutplasmas statt; das gebildete Filtrat enthält also mit Ausnahme höhermolekularer Eiweißkörper, die über der Porengröße der Kapillarwand liegen, sämtliche Bestandteile in der gleichen Konzentration wie das Plasma. Bei Substanzen, welche die Kapillarwand ohne Schwierigkeiten passieren können, ist daher die Plasmakonzentration gleich der Konzentration im Ultrafiltrat.

Die im Glomerulumfiltrat enthaltenen Stoffe werden anschließend im Tubulussystem zum größten Teil zurückresorbiert, teils passiv durch Diffusion, teils aktiv durch die Tubulusepithelien, die in der Lage sind, Stoffe gegen ein Konzentrationsgefälle sowohl aus dem Tubulusharn zu reabsorbieren als auch in das Tubuluslumen zu sezernieren. Auf diese Weise gelingt es der Niere, harnpflichtige bzw. überschüssige, nicht verwertbare Stoffe zu eliminieren, ohne das Gleichgewicht der Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten zu gefährden.

Setzt man voraus, daß eine Substanz allein proportional ihrer Plasmakonzentration im Ultrafiltrat ausgeschieden wird, ohne nachträglich im Tubulus reabsorbiert oder zusätzlich sezerniert zu werden, dann entspricht die im Urin ausgeschiedene Menge der Substanz der Menge im Ultrafiltrat. Das Produkt aus dem Filtratvolumen (V_F) und der Konzentration der Substanz im Glomerulumfiltrat (C_F) ist also gleich der im Urin ausgeschiedenen Substanzmenge:

$$V_F \times C_F = \text{im Urin ausgeschiedene Menge}$$

oder

$$V_F = \frac{\text{im Urin ausgeschiedene Menge}}{C_F}$$

Da die Konzentration der Substanz im Filtrat und im Blutplasma gleich ist, kann man auch schreiben:

$$V_F = \frac{\text{im Urin ausgeschiedene Menge}}{\text{Plasmakonzentration}}$$

Dieser Quotient ist zugleich ein Ausdruck für das Plasmavolumen, in welchem die Substanz gelöst war. Diese Plasmamenge wurde also auf ihrem Wege durch die Niere von der Substanz befreit.

Dieser Wert wird von van Slyke, auf eine Minute bezogen, als die Clearance ('Klärwert') einer Substanz bezeichnet; die Clearance ist also als dasjenige Plasmavolumen definiert, das beim Durchfluß durch die Niere in einer Minute vollständig von der betreffenden Substanz gereinigt wird ⁶⁰.

Clearancewerte von Stoffen, die in den Tubuli reabsorbiert oder sezerniert werden, sind kleiner bzw. größer als das Volumen des Glomerulumfiltrates, geben aber immer die von der Substanz befreite Plasmamenge an. Diese kann in Grenzfällen, z. B. für Glucose, die im Tubulusapparat vollständig reabsorbiert wird, gleich Null sein.

Durch Verwendung geeigneter Testsubstanzen gelang es, aus dem Clearancewert einer Substanz Rückschlüsse auf Partialfunktionen der Niere zu ziehen. Zur Bestimmung der glomerulären Filtration benötigte man z. B. einen Stoff, der die theoretischen Voraussetzungen, in den Tubuli weder resorbiert noch sezerniert zu werden, erfüllte.

Smith und Richards schlugen unabhängig voneinander das pflanzliche Polysaccharid INULIN als geeignete Testsubstanz vor.

Zweifel, ob es in pathologisch veränderten Nieren nicht doch

reabsorbiert bzw. sezerniert wird, konnten durch Experimente an Hunden und Kaninchen zerstreut werden, bei denen man eine Masugi-Nephritis erzeugt hatte ⁶¹.

Trotz der Fehlerquellen, die sich durch Schwankungen in der mittleren Molekülgröße und durch unspezifische Fruktosebestimmungen nach Elimination des Blutzuckers mittels Hefefermentation ergeben ⁶², wird die Inulin-clearance heute noch bei der Bestimmung des Glomerulumfiltrates verwandt. Zur Bestimmung des renalen Plasmadurchflusses verwendet man die Clearance von paraaminohippursaurem Natrium (PAH). PAH wird zusätzlich tubulär sezerniert und dadurch - vorausgesetzt, die Plasmakonzentration überschreitet nicht einen bestimmten Grenzwert, der durch die Sekretionsfähigkeit der Tubulusepithelien gegeben ist - sofort, innerhalb einer Zirkulationsperiode, nahezu vollständig ausgeschieden (92 %). Die PAH-Clearance kann also mit der in einer Minute durch die Nieren geflossenen Plasmamenge gleichgesetzt werden.

IV. Eigene Untersuchungen

1. Angesichts des im Literaturteil resumierten Standes der Forschung über die Pathogenese der menschlichen Glomerulonephritis hatten die eigenen Untersuchungen das Ziel, die Auswirkungen einer Infektion mit nephritogenen Streptokokken bei Kaninchen zu beobachten und daraufhin Rückschlüsse auf den pathogenetisch wirksamen Mechanismus bei der Entstehung der postinfektiösen Nephritis zu ziehen. Die Untersuchungen schlossen sich insbesondere an die Arbeiten von Reed & Matheson an ^{56, 57, 58}. Diese hatten mit ihren Experimenten gezeigt, daß auf eine Sensibilisierung mit Typ-12-Streptokokken bzw. deren Stoffwechselprodukten nach einem 3-wöchigen Intervall ein erneutes Auftreten der schon während der Sensibilisierung beobachteten Symptome folgte. Durch eine zu diesem Zeitpunkt vorgenommene neuerliche Antigenzufuhr (Reinfektion) konnten sie diese Symptome noch verstärken. Dieses Verhalten legte die Vermutung nahe, daß bei diesem Tierexperiment immunologische Vorgänge wirksam wurden, wie sie Sarre ⁶³ in seiner Theorie über die Pathogenese der menschlichen Glomerulonephritis entwickelt hat. Danach kommt es zunächst zur Einschwemmung von Streptokokkenprodukten in die Blutbahn. Diese haften einerseits in den nicht sensibilisierten Nieren und führen andererseits zur Entwicklung eines spezifischen Antikörpertiters. Der hierfür benötigte Zeitraum entspräche der bekannten Latenzzeit. Die Antikörper reagieren mit dem an der Niere haftenden Antigenmaterial und verursachen dadurch eine Nephritis.

Waren die Nierenschäden, die Reed & Matheson in ihren Kaninchen erzeugen konnten, durch die besonderen nephritogenen Eigenschaften der von ihnen verwendeten Typ-12-Streptokokken bedingt, so mußte es möglich sein, mit anderen, ebenfalls als nephritogen angeschuldigte Streptokokkentypen ähnliche Ergebnisse zu erzielen. Wie eine Reihe von epidemiologischen Untersuchungen ^{37, 41, 42, 47} gezeigt hatte, waren es neben Streptokokken vom Typ 12 in erster Linie

β -hämolisierende Streptokokken vom Typ 4 der Serogruppe A, die bei verschiedenen Nephritisepidemien isoliert werden konnten.

Darauf beruht der Entschluß, in den eigenen Experimenten zur Sensibilisierung der Versuchstiere das Streptolysin eines Streptokokkenstammes dieses Typs zu verwenden. Da außerdem die von Reed & Matheson an der Ohrarterie unblutig gemessene Blutdrucksteigerung kein zuverlässiges Kriterium für das Bestehen einer Nephritis zu sein schien, wurden zur klinischen Nierenfunktionsprüfung tierexperimentelle Clearanceuntersuchungen durchgeführt. Es wurde erwartet, so etwas über die Beziehungen zwischen einer Streptokokkeninfektion und der Nephritis zu erfahren.

2. Methodik

Als Versuchstiere wurden 3-4 kg schwere männliche Kaninchen verwendet. Bei allen Tieren wurde eine Sensibilisierung durch intravenöse Injektionen von Streptolysin O der β -hämolisierenden Streptokokken der Serogruppe A, Typ 4, das freundlicherweise vom Medizinaluntersuchungsamt Berlin-Charlottenburg zur Verfügung gestellt wurde, vorgenommen. Dazu wurde das Streptolysin im Abstand von drei Tagen in steigenden Dosen von 1, 1, 1, 2, 2 und 3 ml appliziert (s. Tabelle 1).

Tier	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	40 Tage	50 Tage
S1	1*			1		1												
S2	1			1		1												
S3	1			1			1			2			2					
S4	1			1			1			2			2					
S5	1			1			1			2			2			3		
S6	1			1			1			2			2			3		
S7	1			1			1			2			2			3		
S8	1			1			1			2			2			3		
S9	1			1			1			2			2			3	0,2**	0,3
S10	1			1			1			2			2			3	0,2	0,4
S11	1			1			1			2			2			3	0,2	0,5
S12	1			1			1			2			2			3	0,4	0,6

* = ml Streptolysin intravenös

** = ml Streptokokkenkulturbouillon subcutan

Tab. 1: Injektionsschema, nach welchem die einzelnen Versuchstiere mit Streptolysin und Streptokokkenkulturbouillon sensibilisiert bzw. infiziert wurden.

Bei einigen Kaninchen wurden nach Beendigung der Sensibilisierung lebende Streptokokken des Typs 4 der Serogruppe A subcutan injiziert. Es wurde dazu eine 16 - 24-stündige Todd-Hewitt Neo-Peptonbouillonkultur eines Streptokokkenstammes verwendet, der vom Medizinaluntersuchungsamt zur Gewinnung von Streptolysin O herangezogen wird. 1 ml dieser im Verhältnis 1 : 1 Million verdünnten Bouillon enthielt auf der Blutplatte noch 40 Streptokokkenkolonien, so daß wir mit 0,1 ml dieser Bouillon etwa 40 Millionen lebende Streptokokken injiziert haben.

Zur Kontrolle der Antikörperproduktion der Kaninchen wurden jeweils am Tage einer Clearanceuntersuchung die Antistreptolysintiter (ASR) im Serum bestimmt. Diese Untersuchung wurde vom Medizinaluntersuchungsamt Berlin-Charlottenburg durchgeführt¹⁾.

Bei allen Tieren wurde während der ganzen Versuchsperiode der Harn auf Eiweiß und das Harnsediment untersucht und mehrmals nach der von Scholz⁶⁴ angegebenen Methode die Inulin- und Paraaminohippursäureclearance bestimmt. An 12 Kaninchen wurden insgesamt 47 Clearancebestimmungen vorgenommen. Die Tiere wurden während der Untersuchung durch intravenöse Injektion von Pernocton (70 mg/kg) betäubt. Um einen konstanten Plasmaspiegel der Testsubstanzen zu erreichen, wurde nach einer initialen Injektion von 125 mg Inulin und 40 mg PAH eine intravenöse Tropfinfusion von 250 ml physiologischer Kochsalzlösung angelegt, die 9,4 ml einer 10 %-igen Inulinlösung (Laevosangesellschaft) und 1 ml einer 20 %-igen PAHlösung (Curta & Casella) enthielt. Die Infusionsgeschwindigkeit wurde auf 1 ml/min eingestellt. Da nach einer Diffusionsperiode von 30 Minuten ein konstanter Plasmaspiegel angenommen werden konnte, wurden aufeinanderfolgend zwei Sammelperioden von 10 bis 25 Minuten Dauer angeschlossen. In der Mitte jeder Clearanceperiode wurde eine Blutprobe zur Bestimmung des Plasmaspiegels aus einer Ohrarterie entnommen.

¹⁾ Wir danken hierfür besonders Frau Dr. Eggert.

Der Harn wurde mit Hilfe eines selbst hergestellten Kunststoffkatheters gewonnen. Am Ende jeder Clearanceperiode wurde die völlig entleerte Blase mit 6 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült, die Spülflüssigkeit dem Sammelharn beigefügt und die dadurch bedingte Verdünnung bei der Berechnung der Clearancewerte berücksichtigt.

Die Paraaminohippursäure (PAH) wurde kolorimetrisch nach Goldring und Chasis ⁶⁵ bestimmt, das Inulin nach der Methode von Roe, Epstein und Goldstein ⁶⁶. Die kolorimetrischen Bestimmungen wurden mit dem Elko II durchgeführt.

Die Organe der am Ende einer Versuchsreihe getöteten Kaninchen wurden sofort nach der Sektion in 10 %-ige Formalinlösung fixiert und später in Paraffin eingebettet. Mit den eigenhändig angefertigten histologischen Nierenschnitten wurden Färbungen mit Hämalaun-Eosin bzw. die Perjodsäure-Schiffsche Reaktion (PAS) vorgenommen.

3. Ergebnisse

Kaninchen Nr. 1 und Nr. 2

Jedes der beiden Tiere erhielt insgesamt 3 ml Streptolysin intravenös injiziert. Die Tiere wurden sieben Tage nach Beginn der Sensibilisierung getötet.

Beide zeigten deutlich einen Abfall der Inulin-clearance auf durchschnittlich 61,5 % des Ausgangswertes.

Die Werte der die Durchblutungsgröße ausdrückenden PAH-Clearance blieben im Bereich der Norm. Die daraus resultierende Filtrationsfraktion betrug 74,7 % des Ausgangswertes. Bei beiden Tieren konnte am 7. Tag eine geringe Eiweißausscheidung im Urin nachgewiesen werden.

Bei Kaninchen Nr. 1 fanden sich vereinzelt Erythrocyten im Harnsediment.

Die histologische Untersuchung der Nieren ergab keinen pathologischen Befund:

Basalmembran unauffällig

Glomerula klein und zellarm

Kaninchen Nr. 1

Klinischer Befund

Versuchs- tag	Streptolysin- injektion	G _{Inulin}	G _{PAH}	FF	ASR	Harnkontrolle Eiweiß Erythr.
0	---	4,357	22,18	0,196	<25	Ø Ø
1.	1 ml SI	-	-	-	-	- -
5.	1 ml SI	-	-	-	-	- -
7.	1 ml SI	-	-	-	-	+ +
8.	---	2,621	23,34	0,112	<25	- -

SI: Streptolysin intravenös

Histologischer Nierenbefund:

Glomerula klein und zellarm
Basalmembran unauffällig

Kaninchen Nr. 2

K l i n i s c h e r B e f u n d

Versuchs- tag	Streptolysin- injektion	C Inulin	C PAH	FF	ASR	Harnkontrolle Eiweiß Erythr.
0	-	4,213	23,82	0,138	<25	ø
1.	1 ml Sl	-	-	-	-	-
5.	1 ml Sl	-	-	-	-	-
7.	1 ml Sl	-	-	-	-	ø
8.	-	2,658	22,15	0,121	<25	-

Sl: Streptolysin intravenös

Histologischer Nierenbefund:

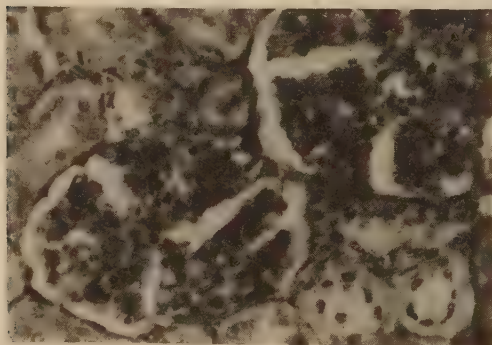
keine pathologischen Veränderungen

Kaninchen Nr. 3 und Nr. 4

Diese beiden Tiere wurden 14 Tage nach Versuchsbeginn getötet, nachdem jedem insgesamt 7 ml Streptolysin intravenös injiziert worden waren.

Die am 10. und 13. Tag durchgeführten Harnuntersuchungen wiesen bei beiden Tieren eine geringgradige Albuminurie auf. Erythrocyten im Harnsediment konnten nur bei Tier Nr. 4 am 13. Tag des Sensibilisierungsversuchs nachgewiesen werden. Beide Tiere zeigten am Tage der Tötung übereinstimmend eine geringe Einschränkung der Inulinclearance auf 90,9 %.

Im Gegensatz dazu differierten die Werte der PAH-Clearance erheblich. Während bei Tier Nr. 3 als Zeichen einer gewissen Hyperämie die PAH-Clearance auf 116,7 % anstieg, sank sie bei Tier Nr. 4 auf nahezu die Hälfte des Ausgangswertes ab (53,2 %).



Mikrophotogramm eines Nierenschnittes
von Kaninchen Nr. 4, getötet 14 Tage
nach Versuchsbeginn; Vergrößerung 1:200

Bei der histologischen Untersuchung der Nieren wies nur Tier Nr. 4 einen pathologischen Befund auf (s.Photo): Die Kerne der Endothelzellen waren vergrößert, die Basalmembranen deutlich aufgequollen, und an den Tubuluszellen fanden sich Zeichen einer trüben Schwellung.

Kaninchen Nr. 3

Klinischer Befund

Versuchs- tag	Streptolysin- injektion	C _{Inulin}	C _{PAH}	FF	ASR	Harnkontrollen Eiweiß Erythr.
0	-	4,357	22,18	0,196	<25	ø
1.	1 ml Sl	-	-	-	-	-
4.	1 ml Sl	-	-	-	-	-
7.	1 ml Sl	-	-	-	-	ø
10.	2 ml Sl	-	-	-	-	ø
13.	2 ml Sl	-	-	-	-	ø
14.	-	3,846	27,31	0,141	<25	-

Sl: Streptolysin intravenös

Histologischer Nierenbefund:
keine pathologischen Veränderungen

Kaninchen Nr. 4
Klinischer Befund

Versuchs- tag	Streptolysin- injektion	C _{Inulin}	C _{PAH}	FF	ASR	Harnkontrollen Biweiß Erythr.
0	-	4,941	43,83	0,112	<25	Ø
1.	1 ml Sl	-	-	-	-	Ø
4.	1 ml Sl	-	-	-	-	-
7.	1 ml Sl	-	-	-	-	-
10.	2 ml Sl	-	-	-	-	-
13.	2 ml Sl	-	-	-	-	Ø
14.	-	4,454	23,31	0,191	<25	+

Sl: Streptolysin intravenös

Histologischer Nierenbefund:

Vergrößerung der Endothelzellkerne
Basalmembranen deutlich aufgewölben
Trübe Schwellung der Tubulusepithelien

Kaninchen Nr. 5, 6, 7 und 8

Jedes dieser vier Versuchstiere wurde mit einer Streptolysinmenge von insgesamt 10 ml sensibilisiert.

Die Reaktion auf das intravenös applizierte Streptolysin war zunächst nur gering. Am 10. und 12. Tag der Sensibilisierungsperiode lag die Inulinclearance im Durchschnitt bei 95,2 %. Die PAH-Clearance zeigte eine leichte Erhöhung auf 107,1 %, die Filtrationsfraktion mit 84,2 % eine leichte Verminderung. Bei Untersuchungen, die zwischen dem 21. und 31. Tag vorgenommen wurden, ließ die Mehrzahl der Tiere keine Einschränkung der glomerulären Filtration erkennen (s. Tabelle 2). Nur bei Kaninchen Nr. 5 waren die Clearancewerte 4 Tage nach der letzten Streptolysininjektion deutlich pathologisch.

21 bis 23 Tage nach Beendigung der Sensibilisierung konnte auch bei den anderen drei Tieren dieser Gruppe ein deutliches Absinken der Clearancewerte festgestellt werden. Die Inulinclearance war bei allen 4 Kaninchen auf Durchschnittswerte um 70,8 %, die PAH-Clearance auf 86,7 % des Ausgangswertes eingeschränkt. Die daraus errechnete Filtrationsfraktion lag bei 79,1 %. Die Kaninchen Nr. 5 und 6 wurden zu diesem Zeitpunkt getötet.

Die Kaninchen Nr. 7 und 8, bei denen die Auswirkungen der Sensibilisierung mit Streptolysin noch weitere drei Wochen beobachtet wurden, zeigten eine fortschreitende Einschränkung der glomerulären Filtration. Der Durchschnitt der Inulinclearance dieser beiden Tiere lag am 59. Versuchstag bei 64,8 % und damit erheblich unter den Durchschnittswert von vier vergleichbaren Tieren, der 99,6 % betrug (Tier 9-12).

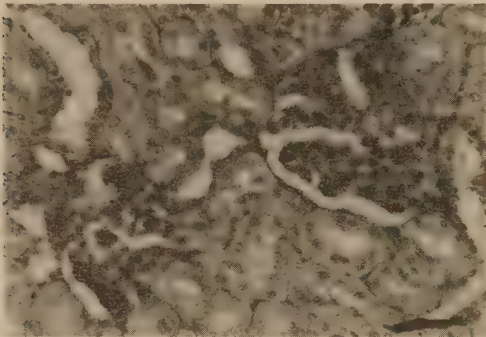
Die histologische Untersuchung der Nieren zeigte bei allen vier Tieren dieser Gruppe Verquellungen der Basalmembranen und tubuläre Schäden im Sinne einer trüben Schwellung der Tubulusepithelien.

Kaninchen Nr. 5

Bei diesem Versuchstier sank die Inulinclearance schon während der Sensibilisierungsperiode erheblich ab und erreichte 4 Tage nach Beendigung der intravenösen Injektionen von insgesamt 10 ml Streptolysin mit 64,8 % des Ausgangswertes ihren tiefsten Stand. Die Harnkontrollen ergaben eine geringgradige Albuminurie.

Die Antikörperbildung gegen Streptolysin war mit einem Titer von 25 ASE nur mäßig.

Das Tier wurde am 37. Versuchstag bei einem Inulinclearancewert von 65,5 % getötet.



Mikrophotogramm eines Nierenschnittes
von Kaninchen Nr. 5, getötet 37 Tage
nach Versuchsbeginn; Vergrößerung 1:200

Die histologische Untersuchung der Nieren ergab neben einer Verquellung der Basalmembranen eine geringe Zellvermehrung in den Glomerula.

Die Tubuli contorti waren zum Teil stark erweitert und enthielten Eiweiß. Die Tubulusepithelien zeigten eine gewisse cytoplasmatische Entmischung im Sinne einer trüben Schwellung.

Kaninchen Nr. 5

Klinischer Befund

Versuchs- tag	Streptolysin- injektion	C _{Inulin}	C _{PAH}	FF	ASR	Harnkontrolle Eiweiß Erythr.
0	-	3,212	14,96	0,963	<25	∅
1.	1 ml Sl	-	-	-	-	-
3.	-	-	-	-	-	∅
4.	1 ml Sl	-	-	-	-	-
7.	1 ml Sl	-	-	-	-	∅
10.	2 ml Sl	2,498	11,61	0,215	<25	-
13.	3 ml Sl	-	-	-	-	-
17.	3 ml Sl	-	-	-	-	-
19.	-	-	-	-	-	∅
21.	-	2,082	7,83	0,265	50	-
38.	-	2,107	12,86	0,163	<25	∅

Sl: Streptolysin intravenös

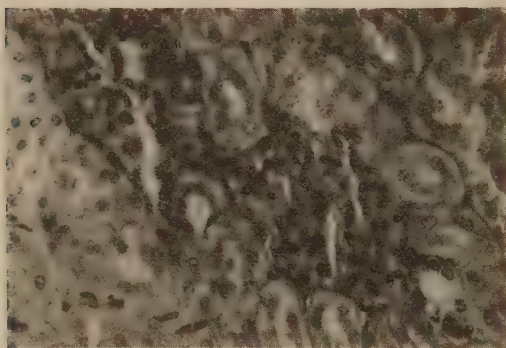
Histologischer Nierenbefund:

Geringe Zellvermehrung in den Glomerula
Verquellung der Basalmembranen
Weitstellung der Tubuli contorti mit Eiweiß in den Lumina
Anzeichen einer trüben Schwellung der Tubulusepithelien

Kaninchen Nr. 6

Bei diesem Versuchstier wurde die glomeruläre Filtration während der Sensibilisierungsperiode nur wenig beeinträchtigt. Nach der 3. Streptolysininjektion trat eine leichte Eiweißausscheidung im Harn auf, die 3 Wochen anhielt.

Die Antikörperbildung war mit einem Titer von 25 ASE nur mäßig. Am 23. Tag nach Beendigung der Sensibilisierung sank die Inulinclearance auf 49,0 % des Ausgangswertes ab. Das Tier wurde an diesem Tage getötet und obduziert.



Mikrophotogramm eines Nierenschnittes
von Kaninchen Nr. 6, getötet 39 Tage
nach Versuchsbeginn; Vergrößerung 1:200

Bei der histologischen Untersuchung der Nieren fand sich eine Volumenzunahme der Kerne in den Glomerula, eine starke Verquellung der Basalmembranen und eine geringe trübe Schwellung der Tubulusepithelien sowie Eiweiß in den proximalen Tubuli.

Kaninchen Nr. 6

Klinischer Befund

Versuchs- tag	Streptolysin- injektion	C _{Inulin}	C _{PAH}	PF	ASR	Harnkontrolle Eiweiß Erythr.
0	-	3,83	23,82	0,217	<25	Ø
1.	1 ml Sl	-	-	-	-	-
4.	1 ml Sl	-	-	-	-	-
5.	-	-	-	-	-	Ø
7.	1 ml Sl	-	-	-	-	-
10.	-	3,589	23,33	0,153	25	-
12.	2 ml Sl	-	-	-	-	-
13.	3 ml Sl	-	-	-	-	Ø
17.	-	-	-	-	-	Ø
24.	-	-	-	-	-	Ø
31.	-	3,748	21,55	0,173	25	Ø
34.	-	-	-	-	-	Ø
40.	-	1,878	10,97	0,171	<25	-

Sl: Streptolysin intravenös

Histologischer Nierenbefund:

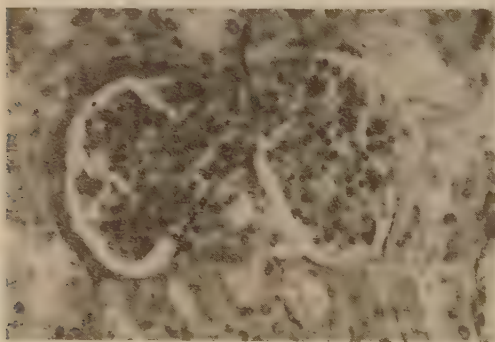
Volumenzunahme der Kerne in den Glomerula
Starke Verquellung der Basalmembranen
Geringe trübe Schwellung der Tubulusepithelien
Eiweiß in den proximalen Tubuli

Kaninchen Nr. 7

Bei diesem Versuchstier war das Absinken der Inulinclearance 3 Wochen nach Beendigung der Sensibilisierung mit 87,9 % weniger auffallend. Aus diesem Grunde wurde das Tier weitere 3 Wochen beobachtet und erst am 59. Versuchstag getötet. An diesem Tag betrug die Inulinclearance 78,1 % des Ausgangswertes.

Die Harnkontrollen ergaben nur gegen Ende der Sensibilisierungsperiode eine leichte Albuminurie. Erythrocyten konnten im Harnsediment nicht nachgewiesen werden.

Die Antikörperbildung gegen Streptolysin war mit einem Titer von 25 ASE nicht höher als bei den übrigen Tieren dieser Gruppe.



Mikrophotogramm des Nierenschnittes
von Kaninchen Nr. 7, getötet 58 Tage
nach Versuchsbeginn; Vergrößerung 1:200

Die histologische Untersuchung der Nieren ergab neben einer Zellvermehrung in den Glomerula und einer Verquellung der Basalmembranen eine erhebliche Verdickung der Bowman'schen Kapsel. An den Tubulusepithelien fanden sich Anzeichen einer trüben Schwellung.

Kaninchen Nr. 7

K l i n i s c h e r B e f u n d

Versuchs- tag	Streptolysin- injektion	Cinulin	CPAH	FP	ASR	Harnkontrolle Eiweiß Erythr.
0	-	3,081	15,16	0,203	<25	ø
1.	1 ml Sl	-	-	-	-	-
4.	1 ml Sl	-	-	-	-	-
7.	1 ml Sl	-	-	-	-	-
10.	2 ml Sl	2,931	16,92	0,173	<25	-
13.	2 ml Sl	-	-	-	-	ø
17.	3 ml Sl	-	-	-	-	ø
20.	-	-	-	-	-	ø
21.	-	3,156	15,96	0,197	25	-
38.	-	2,709	12,49	0,216	25	ø
59.	-	2,408	12,19	0,197	25	-

Sl: Streptolysin intravenös

Histologischer Nierenbefund:

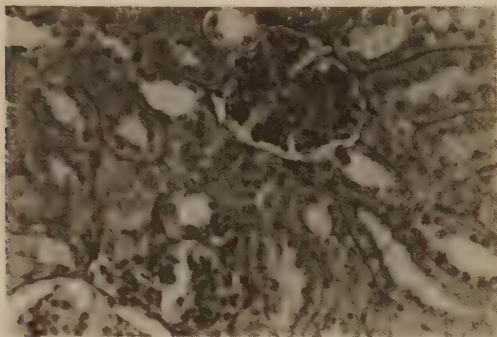
Zellvermehrung in den Glomerula
Verquellung der Basalmembranen der glomerulären Kapillarschlingen
Erhebliche Verdickung der Bowman'schen Kapsel
Anzeichen einer trüben Schwellung der Tubulusepithelien

Kaninchen Nr. 8

Wie bei Versuchstier Nr. 7 war auch bei diesem Tier das Absinken der Inulinclearance 3 Wochen nach dem Sensibilisierungsversuch mit Streptolysin geringer als bei den Kaninchen Nr. 5 und Nr. 6. Es wurde daher wie Kaninchen Nr. 7 am 59. Versuchstag getötet. An diesem Tag war die glomeruläre Filtration auf 51,4 % des Ausgangswerte eingeschränkt.

Die Harnkontrollen zeigten nur während der Sensibilisierungsperiode eine leichte Albuminurie und Mikrohämaturie.

Mit einem Titer von 50 ASE war Kaninchen Nr. 8 der beste Antikörperbildner dieser Gruppe.



Mikrophotogramm eines Nierenschnittes
von Kaninchen Nr. 8, getötet 58 Tage
nach Versuchsbeginn; Vergrößerung 1:200

Bei der histologischen Untersuchung der Nieren fanden sich eine Verquellung der Basalmembranen der kapillären Glomerulumschlingen und eine gewisse cytoplasmatische Entmischung in den Tubulusepithelien im Sinne einer trüben Schwellung.

Kaninchen Nr. 8

Klinischer Befund

Versuchs- tag	Streptolysin- injektion	C Inulin	C _{PAH}	FF	ASR	Harnkontrollen Eiweiß Erythr.
0		3,710	14,01	0,264	<25	ø
1.	1 ml Sl	-	-	-	-	-
4.	1 ml Sl	-	-	-	-	-
6.	-	-	-	-	-	ø
7.	1 ml Sl	-	-	-	-	ø
10.	2 ml Sl	-	-	-	-	ø
11.	-	-	-	-	-	+
12.	-	4,244	-	-	-	+
13.	2 ml Sl	-	19,87	0,214	<25	-
17.	3 ml Sl	-	-	-	-	-
24.	-	-	-	-	-	-
31.	-	4,829	22,92	0,211	50	ø
33.	-	-	-	-	-	-
40.	-	3,005	18,58	0,162	50	ø
59.	-	1,908	11,51	0,165	25	-

Sl: Streptolysin intravenös

Histologischer Nierenbefund:

Verquellung der Basalmembranen der Glomerulumschlingen
Anzeichen einer trüben Schwellung der Tubulusepithelien

Kaninchen Nr. 9, 10, 11 und 12

Bei dieser Gruppe handelt es sich um Versuchstiere, die zunächst mit intravenösen Injektionen von Streptolysin sensibilisiert und später mit subcutanen Injektionen von Streptokokkenkulturbouillon infiziert wurden. Tabelle 3 und Abbildung 1 geben Auskunft über die an diesen Tieren vorgenommenen Clearanceuntersuchungen.

Nimmt man die Mittelwerte der bei diesen vier Kaninchen gefundenen Untersuchungsergebnisse, so ergibt sich folgendes Bild:

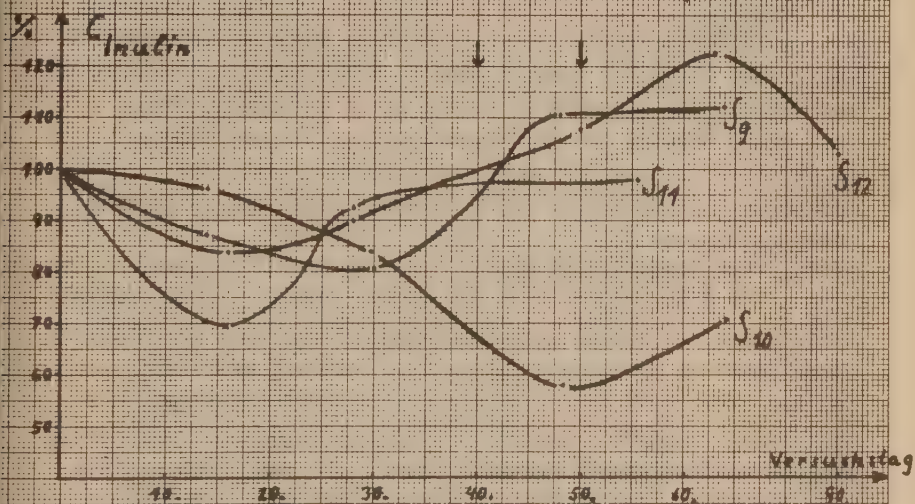
Am 13. bzw. 15. Tag nach der ersten Sensibilisierungsinjektion sank die Inulinclearance auf 84,1 % des Ausgangswertes, die PAH-Clearance auf 73,6 %. Die Harnuntersuchungen auf Eiweiß ergaben in diesen Tagen bei allen Tieren dieser Gruppe schwache bis deutlich positive Befunde. Bei Kaninchen Nr. 8 wurden auch einige Erythrocyten im Harnsediment gefunden.

12 bis 14 Tage nach Beendigung der Sensibilisierung mit Streptolysin betrug die Inulinclearance 86,3 %, die PAH-Clearance 72,7 %. Die Versuchstiere Nr. 9 und 10, bei denen zwei Tage vor dieser Clearanceuntersuchung ein stark positiver Eiweißbefund nachgewiesen werden konnte, boten auch die niedrigsten Inulinclearancewerte, und zwar 80,2 % bzw. 83,2 %.

Allen vier Kaninchen wurde am 25. Tage nach Beendigung des Sensibilisierungsversuches 0,2 ml der oben beschriebenen Streptokokkenkulturbouillon subcutan injiziert.

Bei der 7 bis 9 Tage darauf durchgeführten Clearanceuntersuchung sank nur bei Kaninchen Nr. 10 die Inulinclearance auf 57,1 %. Bei keinem der drei anderen Tiere war eine Einschränkung der glomerulären Filtration zu verzeichnen. Es wurde daher 10 Tage später bei allen Kaninchen eine 2. subcutane Injektion von Streptokokkenkulturbouillon vorgenommen, dieses Mal in verschieden hoher Dosierung. Wie nach der ersten Applikation von lebenden Streptokokken war auch nach

Abbildung 1



Werte der Inulinclearance von Kaninchen, die nach der Sensibilisierung mit Streptolysin subcutane Injektionen von lebenden Streptokokken erhielten (↓).

der 2. Injektion bei drei Tieren kein Absinken der Inulin-clearance festzustellen. Lediglich Kaninchen Nr. 10, das als einziges Versuchstier auf die Injektion lebender Streptokokken reagiert hatte, zeigte 13 Tage nach der zweiten Injektion eine Einschränkung der glomerulären Filtration auf 70,0 %.

Die Harnuntersuchungen ergaben bei Tier Nr. 9 zwölf Tage nach der 2. Injektion von Streptokokken eine deutliche Albuminurie und vereinzelte Erythrocyten im Sediment. Bei den übrigen Tieren ergaben die Harnkontrollen keinen pathologischen Befund.

Bei der histologischen Untersuchung der Nieren war Tier Nr. 10 das einzige Kaninchen mit pathologischen Nierenveränderungen. Die proximalen Tubuli waren weitgestellt und enthielten Eiweiß. Die Tubulusepithelien wiesen Zeichen einer trüben Schwellung auf. Die Basalmembranen der Glomerulumkapillaren waren deutlich aufgequollen, die Sammelrohre weitgestellt.

Bei den Kaninchen Nr. 11 und Nr. 12 waren die Glomerula intakt und boten wie die Tubuli keinen pathologischen Befund. Die histologischen Nierenschnitte von Tier Nr. 9 waren nicht zu verwerten, da das Tier erst 3 Tage nach seinem Tod obduziert werden konnte. Die Antikörperbildung gegen das intravenös injizierte Streptolysin war bei den Kaninchen dieser Gruppe deutlich besser als bei allen anderen Versuchstieren. Der Antistreptolysintiter lag im Durchschnitt bei 50 ASE. Kaninchen Nr. 12 erreichte als einziges höhere Werte. Es zeigte am 16. Versuchstag eine Titerhöhe von 100 ASE und am 50. Tag, neun Tage nach der Injektion von Streptokokkenkulturbouillon, einen Titer von 400 ASE. Nach der 8. Woche sanken die Antikörpertiter bei allen Kaninchen wieder auf 25 ASE und darunter ab.

Kaninchen Nr. 9

Nach intravenöser Injektion von insgesamt 10 ml Streptolysin stieg bei diesem Tier der Antistreptolysintiter auf 50 ASE.

Zwei Wochen nach Beendigung des Sensibilisierungsversuches zeigte die Harnkontrolle eine starke Albuminurie und Mikrohämaturie. Die Inulin-clearance war zu diesem Zeitpunkt auf 80,2 % des Ausgangswertes abgesunken.

Am 41. Versuchstag erfolgte die erste subcutane Injektion von 0,2 ml einer 24-stündigen Streptokokkenkulturbouillon. Da sich keine klinisch nachweisbare Reaktion einstellte, wurde am 51. Versuchstag eine zweite Injektion von 0,3 ml Streptokokkenkulturbouillon vorgenommen. Daraufhin wurden bei den Harnkontrollen 11 Tage später eine gewisse Albuminurie und einige Erythrocyten im Sediment festgestellt. Eine Einschränkung der glomerulären Filtration war zu diesem Zeitpunkt nicht nachzuweisen.

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung der Nieren waren nicht zu verwerten, da das Tier erst 3 Tage nach seinem Tod obduziert werden konnte.

Kaninchen Nr. 9

Klinischer Befund

Versuchs- tag	Streptolysin- injektion	C Inulin	C PAH	FF	ASR	Harnkontrolle Eiweiß Erythr.
0	-	3,439	25,79	0,133	<25	Ø
1.	1 ml SI	-	-	-	-	-
4.	1 ml SI	-	-	-	-	-
7.	1 ml SI	-	-	-	-	Ø
10.	2 ml SI	-	-	-	-	-
13.	2 ml SI	-	-	-	-	+
14.	-	3,003	17,81	0,168	25	-
16.	3 ml SI	-	-	-	-	-
28.	-	-	-	-	-	+++
30.	-	2,761	14,86	0,186	50	+
35.	-	-	-	-	-	+
41.	0,2 ml SB	-	-	-	50	-
42.	-	-	-	-	25	Ø
48.	-	3,816	17,69	0,215	-	-
51.	0,3 ml SB	-	-	-	-	-
62.	-	-	-	-	-	++
64.	-	3,866	25,43	0,152	<25	+

SI: Streptolysin intravenös

SB: lebende Streptokokken subcutan

Histologischer Nierenbefund:

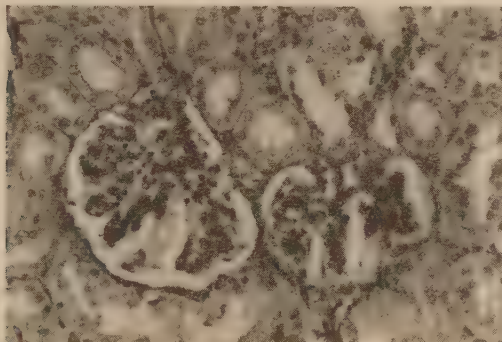
nicht verwertbar, da die Obduktion erst 3 Tage nach dem Tod möglich war

Kaninchen Nr. 10

Bei diesem Tier ließ sich bereits nach Injektion von 7 ml Streptolysin ein Antistreptolysintiter von 50 ASE nachweisen. Zwei Wochen nach Beendigung der Sensibilisierung mit insgesamt 10 ml Streptolysin war die Inulinclearance auf 83,2 % des Ausgangswertes abgesunken.

Die Harnkontrolle zeigte eine mittelgradige Albuminurie und Mikrohämaturie.

Auf die subcutane Injektion von 0,2 ml einer Streptokokkenkulturbouillon am 41. Versuchstag reagierte dieses Kaninchen mit einem erneuten Anstieg des Antistreptolysintiters auf 50 ASE und einer Einschränkung der glomerulären Filtration auf 57,1 %. Im Unterschied zu diesem deutlichen Clearancebefund ließen sich im Harn nur Spuren von Eiweiß nachweisen.



Mikrophotogramm eines Nierenschnittes von Kaninchen Nr. 10, getötet 63 Tage nach Versuchsbeginn; Vergrößerung 1:200

Nach der 2. Injektion von lebenden Streptokokken am 51. Versuchstag zeigte sich klinisch keine Reaktion. Die Inulinclearance stieg auf 70,0 % an, die Harnkontrollen verliefen negativ.

Kaninchen Nr. 10

Klinischer Befund

Versuchs- tag	Streptolysin- injektion	U Inulin	U PAH	FF	ASR	Harnkontrolle Eiweiß Erythr.
0	-	4,050	17,97	0,223	<25	Ø
1.	1 ml SI	-	-	-	+	-
4.	1 ml SI	-	-	-	-	-
7.	1 ml SI	-	-	-	-	+
10.	2 ml SI	-	-	-	-	-
13.	2 ml SI	-	-	-	-	++
14.	-	3,873	28,98	0,133	50	-
16.	3 ml SI	-	-	-	-	-
28.	-	-	-	-	-	+++
30.	-	3,342	13,35	0,250	25	-
35.	-	-	-	-	-	Ø
41.	0,2 ml SB	-	-	-	-	Ø
42.	-	-	-	-	50	+
48.	-	2,295	19,68	0,116	25	-
51.	0,4 ml SB	-	-	-	-	-
62.	-	-	-	-	-	-
64.	-	2,813	22,50	0,125	<25	Ø

SI: Streptolysin intravenös

SB: lebende Streptokokken subcutan

Histologischer Befund:

Deutliche Aufquellung der Basalmembranen der glomerulären Kapillarschlingen
 Weitstellung der Sammelrohre
 Eiweiß in weitgestellten proximalen Tubuli
 Anzeichen einer trüben Schwellung der Tubulusepithelien

Kaninchen Nr. 11

Schon nach Injektion von 7 ml Streptolysin zeigte sich bei diesem Tier eine Albuminurie und Mikrohämaturie.

Bei einem Antistreptolysintiter von 50 ASE war die Inulinclearance am 16. Versuchstag auf 67,8 % des Ausgangswertes abgesunken.

Schon 12 Tage nach Beendigung der Sensibilisierung war die Inulinclearance wieder auf 92,2 % angestiegen; die Albuminurie und die Mikrohämaturie waren nicht mehr nachweisbar. Obwohl am 41. Versuchstag 0,2 ml Streptokokkenkulturbouillon subcutan injiziert wurden, ließ sich mit Hilfe der Clearanceuntersuchungen und der Harnkontrollen keine Beeinflussung der Nierenfunktion feststellen. Die histologische Untersuchung der Nieren ergab keinen pathologischen Befund.

Kaninchen Nr. 11

Klinischer Befund

Versuchs- tag	Streptolysin- injektion	G Inulin	G PAH	FF	ASR	Urnkontrolle Blweis Erythr.
0	-	3,769	40,58	0,092	25	Ø
1.	1 ml SI	-	-	-	-	-
4.	1 ml SI	-	-	-	-	-
7.	1 ml SI	-	-	-	-	-
10.	2 ml SI	-	-	-	-	-
13.	2 ml SI	-	-	-	-	-
15.	-	-	-	-	-	-
16.	3 ml SI	-	-	-	-	++
23.	-	2,558	9,61	0,266	50	++
28.	-	-	-	-	-	-
35.	-	3,477	37,02	0,094	50	+
41.	0,2 ml SB	-	-	-	-	Ø
42.	-	-	-	-	-	Ø
49.	-	-	-	-	50	Ø
50.	-	-	-	-	-	Ø
51.	0,5 ml SB	3,679	20,74	0,177	50	Ø
58.	-	-	-	-	-	-
62.	-	3,682	18,83	0,195	50	-
64.	-	-	-	-	-	Ø

SI: Streptolysin intravenös

SB: lebende Streptokokken subcutan

Histologischer Nierenbefund:

keine pathologischen Veränderungen

Kaninchen Nr. 12

Dieses Tier hatte nach Sensibilisierung mit insgesamt 7 ml Streptolysin einen Antistreptolysintiter von 100 ASE. Nach Beendigung der Sensibilisierung war die Inulinclearance auf 89,8 % des Ausgangswertes abgesunken; eine mittelgradige Albuminurie und Hämaturie waren nachweisbar.

9 Tage nach der Injektion von 0,4 ml Streptokokkenkulturbouillon stieg der Antistreptolysintiter auf 400 ASE.

Klinisch ließen sich jedoch keine Nierenschäden feststellen.

Auch eine zweite Injektion von 0,6 ml Streptokokkenkulturbouillon am 51. Tage führte zu keinem anderen Ergebnis.

Als das Tier am 92. Tage getötet wurde, waren sowohl die klinischen wie die histologischen Befunde negativ.

K l i n i s c h e r B e f u n d

Versuchs- tag	Streptolysin- injektion	U Inulin	U PAH	TF	ASR	Harnkontrollen Eiweiß Erythr.
0	-	3,209	36,19	0,089	<25	Ø -
1.	1 ml SI	-	-	-	-	-
4.	1 ml SI	-	-	-	-	-
7.	1 ml SI	-	-	-	-	-
10.	2 ml SI	-	-	-	-	-
13.	2 ml SI	-	-	-	-	-
15.	-	-	-	-	-	-
16.	3 ml SI	2,723	14,69	0,182	100	Ø -
23.	-	-	-	-	-	++
28.	-	2,883	24,43	0,118	50	Ø -
36.	-	-	-	-	-	Ø -
41.	0,4 ml SB	-	-	-	-	Ø -
42.	-	-	-	-	25	Ø -
43.	-	-	-	-	-	Ø -
49.	-	-	-	-	-	Ø -
50.	-	-	-	-	-	Ø -
51.	0,6 ml SB	3,438	16,45	0,208	400	Ø -
62.	-	-	-	-	-	Ø -
63.	-	3,931	26,51	0,148	<25	Ø -
92.	-	3,284	24,00	0,136	<25	Ø -

SI: Streptolysin intravenös

SB: lebende Streptokokken subcutan

Histologischer Nierenbefund:

Keine pathologischen Veränderungen

Kaninchen Nr. 13 (Kontrolltier)

Dieses Versuchstier wurde weder mit Streptolysin sensibilisiert, noch mit lebenden Streptokokken infiziert. Es wurden bei ihm zur Kontrolle am 14. und 21. Versuchstag Clearanceuntersuchungen und in regelmäßigen Abständen Harnkontrollen durchgeführt. Durch die Clearanceuntersuchungen konnte keine Beeinträchtigung der glomerulären Filtration festgestellt werden. Während der gesamten Untersuchungsperiode ließen sich keine pathologischen Harnbefunde nachweisen. Nach vier Wochen wurde das Kaninchen getötet und histologisch untersucht. Es fanden sich dabei keine pathologischen Veränderungen.

Pier	Versuchs- tag	C _{Inulin}	C _{PAH}	FF
S1	8.	60,1*	105,1	62,24
S2	8.	63,0	92,9	87,3
S3	15.	91,8	116,7	78,8
S4	15.	90,1	53,17	160,0
S5	10.	77,7	77,59	100,0
S7	10.	95,1	111,6	85,4
S6	12.	93,7	97,9	70,5
S8	12.	114,3	141,7	81,0
S5	21.	64,8	52,3	123,2
S7	21.	102,4	105,2	97,0
S6	31.	97,8	90,47	79,7
S8	31.	130,1	163,5	79,9
S5	38.	65,5	85,9	75,8
S7	38.	87,9	82,4	100,4
S6	40.	49,0	46,03	78,8
S8	40.	80,9	132,5	61,3
S7	59.	78,1	80,4	97,0
S8	59.	51,4	82,1	62,5

Tab. 2: * Ergebnisse der Clearanceuntersuchungen in
% des Ausgangswertes

Tier	Versuchs- tag	C _{Inulin}	C _{PAH}	FF
S9	14.	87,3*	69,04	126,3
S10	14.	96,5	161,3	59,6
S11	16.	67,8	23,68	289,1
S12	16.	84,8	40,5	204,9
S11	28.	92,2	91,2	102,1
S12	28.	89,8	67,5	132,5
S9	30.	80,2	57,6	139,8
S10	30.	83,2	74,3	112,1
S9	48.	110,9	68,6	161,6
S10	48.	57,1	109,5	52,0
S11	50.	97,6	51,1	192,3
S12	50.	107,1	45,4	233,7
S11	58.	97,6	46,4	211,9
S12	63.	122,4	73,2	166,3
S9	64.	112,4	98,6	114,2
S10	64.	70,0	125,2	56,0
S12	92.	102,3	66,3	152,8

Tab. 3: * Ergebnisse der Clearanceuntersuchungen in
% des Ausgangswertes

V. Diskussion der Ergebnisse

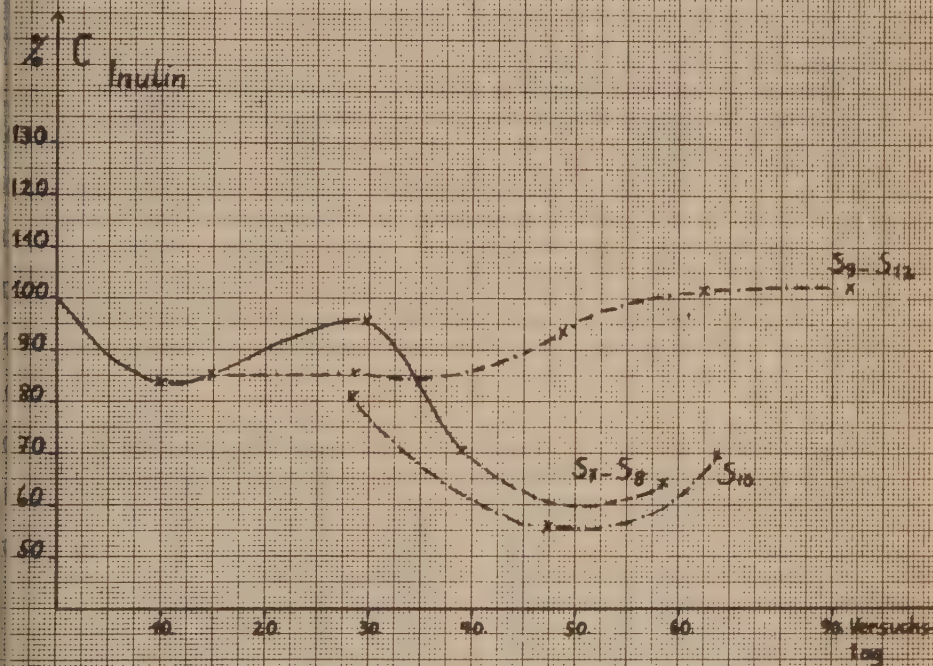
1. In den Tabellen 2 und 3 sind die Ergebnisse der Clearanceuntersuchungen in Prozent des Ausgangswertes ausgedrückt, um das Ausmaß der klinisch-pathologischen Reaktionen bei den einzelnen Kaninchen zu verdeutlichen. Da sich in diesen Tabellen auf den ersten Blick keine gemeinsame Linie in den Reaktionen der untersuchten Tiere erkennen ließ, wurden die Mittelwerte der an gleichen oder kurz aufeinanderfolgenden Versuchstagen erzielten Ergebnisse berechnet. So sollte das Gesamtverhalten der nach gleichem Schema sensibilisierten Tiere erfaßt werden (s. Tabelle 4).

Versuchstag	Tag n. Beendig. d. Sensibilis.	Tier	C _{Inulin}	C _{PAH}	FF
8. 10. 12.		S1, S2, S5, S6, S7, S8	84,0	104,5	81,1
14. 16.		S3, S4, S9, S10, S11, S12	85,4	77,4	153,1
28. 30. 31.	14.	S6, S8, S9, S10, S11, S12	95,5	90,8	107,6
28. 30.	14.	S9, S10, S11, S12	86,3	72,7	121,6
38. 40.	22.	S5, S6, S7, S8	70,8	86,7	79,1
48.	32.	S10	57,1	109,5	52,0
48. 50.	32.	S9, S10, S11, S12	93,2	68,7	159,9
59.	43.	S7, S8	64,8	81,3	79,8
63. 64.	48.	S9, S10, S12	101,6	99,0	112,2
64.	48.	S10	70,0	125,2	56,0
92.	76.	S12	102,3	66,3	152,8

Tab. 4: Mittelwerte der bei Clearanceuntersuchungen an gleichen oder kurz aufeinanderfolgenden Versuchstagen erzielten Ergebnisse

Die so entstandene Mittelwertkurve der Inulinclearance (s. Abb. 2) zeigt um den 10. Versuchstag herum einen ersten Tiefpunkt. Daraus geht hervor, daß die glomeruläre Filtration beeinträchtigt ist, bevor eine Antikörperbildung gegen das in der Zwischenzeit injizierte Streptolysin nachweisbar wird (s. Abb. 3, Kaninchen Nr. 1 - Nr. 12).

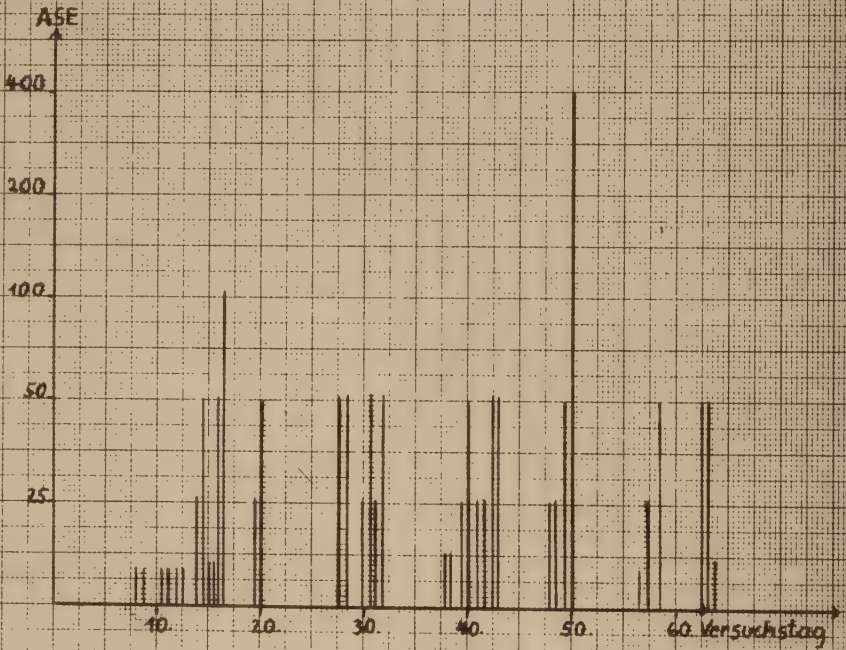
Abbildung 2



Mittelwerte der Inulinclearance von Kaninchen, die an vergleichbaren Versuchstagen untersucht wurden

[— S_1-S_{12} ; - - S_2-S_{12} ; - · - S_1-S_8 ; ··· S_{10}]

Abbildung 3



Titertiefe der gegen Streptolysin gerichteten Antikörper
im Serum der Versuchstiere

Die Tiere S1 und S2, die nach Applikation von 3 ml Streptolysin einen besonders deutlichen Abfall der Inulinclearance aufwiesen, wurden am 8. Versuchstag getötet. Bei der histologischen Untersuchung der Nieren konnten keine pathologischen Veränderungen festgestellt werden, die den klinischen Befund erklären würden. Dieser deutliche Unterschied zwischen den klinisch nachweisbaren Einschränkungen der glomerulären Filtration und dem pathologisch-anatomischen Substrat ließe sich vielleicht dadurch erklären, daß nach dieser kurzen Zeit noch keine echte Sensibilisierung stattgefunden hat und die Behinderung der Filtration in den Glomerula und die leichte Proteinurie als eine toxische Wirkung aufzufassen sind. Da diese Befunde Ähnlichkeiten mit denen der interstitiellen Fröhnephritis (s. Seite 1) aufweisen, könnte man diese mit der hier beobachteten Reaktion des Tierorganismus auf das Streptokokkentoxin vergleichen.

Die Tiere S3 und S4 erhielten jedes 7 ml Streptolysin intravenös injiziert und wurden am 14. Versuchstag getötet. Die Untersuchungsergebnisse dieser beiden Kaninchen weichen besonders in der Histologie der Nieren voneinander ab. Dies mag darauf zurückzuführen sein, daß einerseits die Reaktion auf das Streptokokkentoxin nicht sehr stark war und andererseits die Sensibilisierung noch nicht weit genug gediehen war, um eindeutige Ergebnisse zu bewirken.

Das langsame Wiederansteigen der Mittelwertkurve der Inulinclearance (s. Abb. 2) nach dieser nicht sehr starken, aber unverkennbaren Einschränkung der Filtration deutet eine Phase der Erholung von der Toxineinwirkung an. Mit einer Inulinclearance von 95,5 % wird am 30. Tag der Ausgangswert nahezu wieder erreicht. Daß dies nicht für alle in den Mittelwerten erfaßten Tiere zutrifft, wird nachstehend erörtert.

Bei einer Gruppe von vier Kaninchen (S5 - S8) sank die Inulinclearance drei Wochen nach Beendigung der Sensibilisierungsperiode auf durchschnittlich 70,8 % und die Filtrationsfraktion bei einer C_{PAH} von 86,7 % auf 79,1 % ab, ohne daß eine erneute Zufuhr von Antigen stattfand. Die Histologie der Nieren der Tiere S5 und S6, die in dieser Gruppe den markantesten Clearancebefund aufwiesen, zeigte neben einer trüben Schwellung der Tubulusepithelien eine deutliche Aufquellung und Verquellung der glomerulären Basalmembranen.

Das freie Intervall zwischen abgeschlossener Sensibilisierung und ohne äußeren Anlaß eintretender Verschlechterung des Clearancebefundes ist dem bei der menschlichen Glomerulonephritis bekannten freien Intervall vergleichbar und läßt an eine Antigen-Antikörper-Reaktion denken. Nach drei Wochen ist die Antikörperbildung so weit gediehen, daß eine quantitativ ausreichende Antigen-Antikörper-Reaktion stattfinden kann und die oben beschriebenen Gewebeeränderungen eintreten.

S7 und S8, die beiden verbleibenden Kaninchen dieser Gruppe, die zu diesem Zeitpunkt noch keine so deutliche Einschränkung der Filtration zeigten, wurden 20 Tage später als die beiden ersten getötet, nachdem auch bei ihnen die Inulinclearance mit 64,8 % des Ausgangswertes erheblich abgesunken war. Ähnlich dem protrahierten klinischen Verlauf fanden sich hier bei der histologischen Untersuchung der Nieren, insbesondere bei Tier S7, Zeichen für eine subakute bis chronische Entzündung (s. Photo !).

2. Die Versuchstiere S9 bis S12 sind in Abb. 2 besonders hervorgehoben worden, weil sie sich in Klinik und Histologie deutlich anders verhielten als die bisher beschriebenen Tiere. Die Kaninchen dieser Gruppe zeigten mit Ausnahme von Tier S10, dessen Inulinclearanceverlauf den Tieren S7 und S8 ähnelte, nach anfänglich sehr deutlicher Proteinurie und Mikrohämaturie bei mäßiger Herabsetzung der glomerulären

Filtration einen langsamen, aber stetigen, auch durch zweimalige subcutane Injektion von lebenden Streptokokken nicht mehr zu beeinflussenden Wiederanstieg bis zu den Ausgangswerten bzw. darüber hinaus. Vielleicht können die Untersuchungen von Dixon ⁶⁷ die Ursachen für das Zustandekommen derart unterschiedlicher Ergebnisse klären helfen. Dixon konnte durch fortgesetzte intravenöse Injektionen von Rinderserumalbumin, menschlichem Gamma-Globulin und anderen Fremdeiweißen bei Kaninchen Nierenschädigungen erzeugen. Dabei stellte er fest:

- a) Tiere mit kräftiger Antikörperproduktion entwickeln eine akute Nephritis, die jedoch trotz weiterer Antigenzufuhr ausheilt.
- b) Tieremit mäßiger und zögernder Antikörperproduktion entwickeln chronische Nephritiden.
- c) Tiere ohne nennenswerte Antikörperproduktion bleiben ohne klinisch manifesten Nierenschaden.

Es war daher interessant, die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen im Blick auf die Fähigkeit zur Antikörperproduktion und die dabei entstandenen pathologischen Veränderungen zu betrachten (s. Tabelle 5).

Tier	höchste ASR	niedrigste C Inulin	Protein- urie	Hämaturie	Grad der Nierenschäden
S1	25	60,1	+	(+)	Ø
S2	25	63,0	+	Ø	Ø
S3	25	91,8	++	Ø	Ø
S4	25	90,1	+	(+)	+
S5	50	64,8	+	Ø	++
S6	25	49,0	+	Ø	++
S7	25	78,1	+	Ø	+++
S8	50	51,4	+	+	++
S9	50	80,2	+++	+++	-
S10	50	57,1	+++	++	++
S11	50	67,8	++	++	Ø
S12	400	84,8	++	+	Ø

Tabelle 5

Dabei ergab sich:

Die Tiere S1 bis S4 haben nach Applikation von 3 bzw. 7 ml Streptolysin noch keine Antikörper gebildet. Deshalb muß es sich bei ihrer klinisch nachweisbaren Nierenschädigung um eine direkte Wirkung des zur Sensibilisierung verwendeten Streptolysin handeln. Möglicherweise ist es bei Kaninchen S4 kurz vor seinem Tode noch zu einer dem serologischen Nachweis entgangenen Antikörperproduktion gekommen, so daß die geringen histologischen Veränderungen als Folge der eben in Gang gekommenen Antigen-Antikörper-Reaktion anzusehen sind.

Bei allen Tieren mit histologisch deutlich erkennbaren glomerulären und tubulären Nierenschäden fällt auf, daß ihre Antikörperproduktion nur mäßig ist (s. Tabelle 5). Übereinstimmung zeigt sich auch im Verlauf der Inulin-clearancekurven (Abb. 4). So hat die Mehrzahl der Tiere um den 39. Tag herum den größten Abfall der Inulin-clearance.

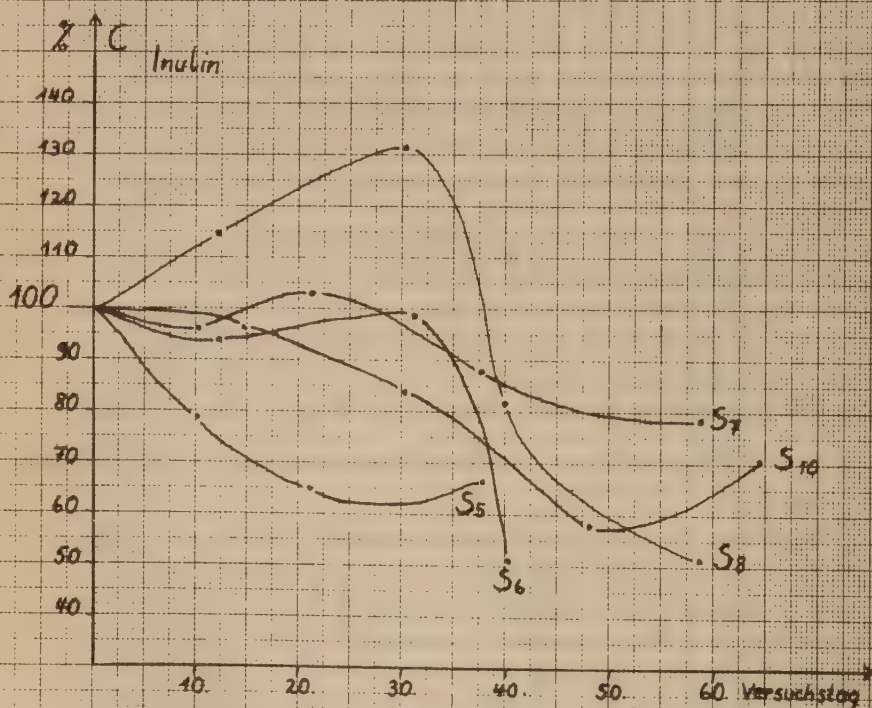
Zu drei Tieren mit histologischen Veränderungen ist ergänzend zu sagen:

1. Kaninchen 35 unterscheidet sich dadurch von den übrigen Tieren, daß es schon am 21. Tag, also 5 Tage nach der letzten Streptolysininjektion, ein Absinken der Inulin-clearance auf 64,8 % aufweist. Ein ASR-Titer von immerhin 50 ASE an diesem Tag läßt vermuten, daß hier schon relativ früh eine mäßige, doch quantitativ ausreichende Antigen-Antikörper-Reaktion stattgefunden hat, die in der Lage war, den Entzündungsprozeß bis zur Fötung am 38. Versuchstag zu unterhalten.

2. Tier S7 mit seinem klinisch protrahierten Verlauf und den histologischen Zeichen einer subakuten Entzündung kommt dem von Dixon⁶⁷ bei Kaninchen mit mäßiger Antikörperproduktion beobachteten Verhalten am nächsten.

3. Kaninchen S10, das in Abb. 4 mit aufgeführt worden ist, gehört eigentlich in die Gruppe, die nach abgeschlossener Sensibilisierung am 41. und 51. Versuchstag subcutane In-

Abbildung 4



Clearanceverhalten bei Tieren mit histologischen
Nierenveränderungen

jektionen von lebenden nephritogenen Streptokokken erhalten hat. Doch unterscheidet es sich von den anderen Tieren dieser Gruppe durch eine relativ schwächere Antikörperproduktion. Dies hat zur Folge, daß bei Tier S10 der bei den Tieren S9, S11 und S12 8 bis 14 Tage nach der Sensibilisierungsperiode auftretende, klinisch als akute Glomerulonephritis imponierende Prozeß - im Gegensatz zu den Tieren mit guter bis sehr guter Antikörperproduktion - nicht ausheilte; Kaninchen S10 reagierte vielmehr auf die erneute Antigenzufuhr mit Antikörpertiteranstieg und Absinken der Inulin-clearance.

Die Befunde bei den Tieren S9, S11 und S12 lassen sich in Anlehnung an die Beobachtung von Dixon ⁶⁷, daß auf eine gute Antikörperproduktion eine akute Erkrankung und danach eine rasche Heilung folgen, so verstehen:

Als gute Antikörperbildner zeigen diese drei Tiere als Zeichen einer akuten Entzündung eine besonders deutliche Proteinurie und Mikrohämaturie. Diese verschwinden aber bald wieder, und zwar mit dem Wiederansteigen der Inulin-clearance.

Ein der ersten subcutanen Injektion folgender Titeranstieg, z.B. bei Tier S12 auf 400 ASE, blieb ohne klinische Auswirkungen. Der Heilungsprozeß war nicht mehr aufzuhalten.

c.) Die Ergebnisse der Untersuchungen der renalen C_{PAH} wurden in der bisherigen Diskussion bewußt vernachlässigt, und zwar aus diesen Gründen:

1. Reubi ⁴ fand bei der menschlichen Glomerulonephritis die PAH -Clearance in 45 % der Fälle normal und in 43 % erniedrigt. Außerdem machte er die Beobachtung, daß die C_{PAH} vom 3. bis 10. Krankheitstag auch erhöht sein kann. Es waren daher, besonders zu Beginn der Nierenschädigung, sehr unterschiedliche Ergebnisse der PAH -Clearance zu erwarten.
2. Hinzu kommt, daß auch die Art der Nierenschädigung Einfluß auf das Resultat der PAH -Clearanceuntersuchung hat. Je nach dem Grad der entzündlichen Mitbeteiligung des tubulären Systems ist nämlich die tubuläre PAH -Extraktion ge-

stört, so daß der PAN-Clearancewert nicht der reellen Plasmadurchströmung entspricht ^{4, 68}.

3. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die erhebliche Abhängigkeit der C_{PAH} von der jeweiligen Kreislaufsituation ⁴. Gerade in dieser Beziehung wies unsere Versuchsmethode gewisse Mängel auf. Durch die initiale intravenöse Injektion von Pernocton wurde trotz der Bemühungen, Dosis und Injektionsgeschwindigkeit für jedes Tier konstant zu halten, eine wechselnd starke Kreislaufdepression hervorgerufen. Diese wurde in den meisten Fällen nach kurzer Zeit, d. h. noch innerhalb der Diffusionsperiode, überwunden. Von konstanten Kreislaufverhältnissen während der Sammlerperioden konnte jedoch nicht die Rede sein. Insofern haben die Werte der PAN-Clearance nur begrenzte Bedeutung. Das gilt auch für die Filtrationsfraktion, die aus dem Quotienten

$$C_{\text{Inulin}} : C_{\text{PAH}}$$

berechnet wird.

1.) Für die Beurteilung der hier berichteten Versuchsergebnisse ist die Frage von Bedeutung, ob es sich bei den verwendeten Typ-4-Streptokokken überhaupt um einen Stamm mit nephritogenen Eigenschaften gehandelt hat. Da dieser Stamm nicht von einem Nephritiskranken isoliert wurde, läßt sich in dieser Hinsicht kein sicherer Beweis führen. Wie schon berichtet, waren bei Nephritisepidemien neben Typ-12-Streptokokken in erster Linie Typ-4-Streptokokken gefunden worden (s. Seite 21). Welche besonderen pathogenetisch wirkenden Eigenschaften diesen als nephritogen angeschuldigten Streptokokkentypen zukommen, ist bisher noch umstritten ^{50, 51, 52}. Wir können daher von dieser Seite keine Klärung unserer Frage erwarten. Den einzigen Hinweis, daß es sich bei unseren Streptokokken um einen nephritogenen Typ-4-Stamm handelte, geben Kontrollversuche mit einem Streptokokkenstamm aus der Serogruppe A, Typ 19. Hier zeigten weder die Clearanceuntersuchungen noch die Histologie deutlich pathologische Veränderungen ⁷⁰. Selbst wenn man daraus auf eine

nephritogene Wirksamkeit der von uns verwendeten Typ-4-Streptokokken schließt, lassen sich die in unserem Experiment gesehenen Nierengewebsläsionen nicht ohne weiteres darauf zurückführen. Denn Reed & Matheson, die bei ihren Kaninchenversuchen während einer Nephritisepidemie isolierte Typ-12-Streptokokken verwendeten, fanden neben geringen glomerulären Schäden vor allen Dingen tubuläre Veränderungen. Vorländer, Hellweg und Liesenfeld⁵⁵ sahen bei der Sensibilisierung von Kaninchen mit virulenten Typ-12-Streptokokken außer einer Zellvermehrung in den Glomerula und Schlingenverklebungen eine entzündliche Reaktion des Interstitiums. Bohle²⁴ konnte aber durch Applikation hoher Dosen nicht nephritogener Streptokokken das Bild einer Glomerulonephrose erzeugen. Ebenso bezeichnete Dixon⁶⁷ die Nierengewebsläsionen nach fortgesetzter Fremdeiweißinjektion als Nephritis. Mit nephritogenen Streptokokken können also Veränderungen des Nierengewebes erzeugt werden; diese unterscheiden sich jedoch nicht deutlich von Nierenschäden, die durch nicht nephritogene Streptokokken oder Fremdeiweißinjektionen hervorgerufen werden. Reed & Matheson, die von der nephritogenen Wirkung ihrer Streptokokken überzeugt waren, nahmen an, daß Kaninchen gar nicht in der Lage sind, mit einer echten Glomerulonephritis zu reagieren⁵⁷. Sie benutzten daher zur Fortführung ihrer Experimente Rhesusaffen, bei denen sie dann tatsächlich nach Sensibilisierung gegen Typ-12-Streptokokkenantigen echte Bilder einer akuten bzw. subakuten Glomerulonephritis sahen⁵⁸.

Es läßt sich daher nur vermuten, daß die in unseren Experimenten beobachteten Nierenläsionen die Folge nephritogener Eigenschaften der Streptokokken sind. Wir möchten jedoch annehmen, daß die der Pathogenese der menschlichen Glomerulonephritis zugrunde gelegte Hypothese, die der Streptokokkeninfektion nachfolgende Zweitkrankheit werde durch eine Antigen-Antikörper-Reaktion hervorgerufen, auch in unseren Experimenten eine Rolle gespielt hat.

e.) Zusammenfassend läßt sich sagen:

1. Von den Ergebnissen der Clearance wurden die Mittelwerte errechnet, um die gemeinsamen Reaktionen der Versuchstiere auf Streptokokkentoxininjektionen aufzuweisen. Alle Versuchstiere zeigten eine mehr oder weniger deutliche Einschränkung der glomerulären Filtration. Diese wurde als Auswirkung der toxischen Streptokokkenprodukte zu erklären versucht.

2. Im Anschluß an diese den meisten Tieren eigene initiale Reaktion ließen sich bei der weiteren Beobachtung zwei Gruppen unterscheiden. Während die Tiere der einen Gruppe schon nach der 5. Streptolysininjektion klinisch deutliche Zeichen einer Nephritis zeigten, die nach kurzem akutem Verlauf ausheilte, erholten sich die Kaninchen der anderen Gruppe zunächst von der Toxineinwirkung, um später, 21 bis 23 Tage nach der letzten Streptolysinapplikation, unter erneuter Einschränkung der glomerulären Filtration und den Zeichen einer Nephritis wieder zu erkranken.

3. Diese unterschiedliche Reaktion forderte eine Erklärung, die hier unter Heranziehung von Untersuchungsergebnissen Dixons⁶⁷ versucht wurde, der durch fortgesetzte Fremdeiweißinjektionen bei Kaninchen Nephritiden erzeugen konnte. Danach reagierten die Versuchstiere auf das intravenös applizierte Streptokokkenprodukt mit verschieden starker Antikörperbildung. Bei guter Antikörperproduktion sah man einen akuten klinischen Verlauf mit nachfolgender Ausheilung. Bei nur mäßiger Antikörperproduktion verlief die entzündliche Reaktion der Nierengewebe protrahiert und ließ sich nach mehr als 7 Wochen noch histologisch nachweisen.

VI. Hinweise auf neuere Literatur

Abschließend ist auf einige der nach der Durchführung der Versuchsreihe erschienenen Veröffentlichungen hinzuweisen, die für den hier dargestellten Fragenkomplex von Bedeutung sind.

Die Vorstellungen von der Art der immunologischen Vorgänge in der Pathogenese der Glomerulonephritis haben in jüngster Zeit eine gewisse Wandlung erfahren. So wurde die Autoimmunhypothese, die auf Experimente von Cavelti ²² zurückgeht und durch Untersuchungen von Pfeiffer ²⁷ und Müller-Ruchholtz ³² bestätigt zu sein schien, durch neuere Arbeiten von Unanue ⁷¹, Seegal ⁷² und Dixon ⁷³ sehr in Frage gestellt. Bei der Überprüfung der Transplantations- bzw. Parabioseversuche Pfeiffers ²⁷ konnte Unanue ⁷¹ in keinem Falle Nephrotoxinnephritiden verschiedener Schweregrade auf das Empfängertier übertragen. Er war jedoch - wie Seegal ⁷² - in der Lage, mit einer Immunfluoreszenztechnik im Empfängertier heterologe nephrotoxische Antikörper nachzuweisen. Autoantinierenantikörper konnten nicht gefunden werden. Das läßt vermuten, daß in den Parabioseversuchen von Pfeiffer ²⁷ doch heterologe Antikörper für die Entstehung der Nephritis im Empfängertier verantwortlich waren.

Auch die Übertragung experimenteller Nephritiden auf Geschwistertiere durch Infusionen weißer Blutzellen konnte Dixon ⁷³ nicht bestätigen. Er berichtet vielmehr, daß bestimmte Nephritiden mit einer Anhäufung von Antigen-Antikörper-Komplexen auf der glomerulären Basalmembran beginnen. Bei Nachforschungen nach der Art der Zusammensetzung dieser Komplexe fand Seegal ⁷⁴, daß mit Fluoreszin beladene Antikörper gegen Typ-12-Streptokokken des Nierenbiopsiematerials von Nephritispatienten gebunden werden. Andres ⁶⁹, der Biopsiematerial von vier Patienten mit schwerer Glomerulonephritis untersuchte, wies durch an Ferritin gekoppelte Antikörper nach, daß die Antigen-Antikörper-Komplexe aus

Produkten von Typ-12-Streptokokken, Gamma-Globulin und Komplement bestehen. Das Absinken des Serum-C'-Spiegels zu Beginn der menschlichen Glomerulonephritis ist durch verschiedene Untersuchungen gesichert ^{19, 20}. Rother ⁷⁵ diskutiert daher die Frage, welche Bedeutung Komplementreaktionen für die Pathogenität der oben erwähnten Antigen-Antikörper-Aggregate haben.

Schließlich ist noch eine Arbeit von Markowitz ⁷⁶ zu erwähnen, der immunologische Kreuzreaktionen zwischen glomerulärem Gewebe und den Zellmembranen nephritogener Typ-12-Streptokokken nachweisen konnte. Eine Bestätigung dieser Untersuchungen könnte bedeuten, daß bei entsprechender Determinierung der Nierenantigene gegen Streptokokkenantigene gerichtete Antikörper mit der Niere reagieren ⁷⁵.

VII. Zusammenfassung

12 Kaninchen erhielten Streptolysin des Typ 4 der hämolysierenden Streptokokken der Serogruppe A in verschiedener Dosierung intravenös gespritzt.

Ein Teil der Tiere wurde in der 4. und 5. Woche nach Beendigung der Sensibilisierung mit Streptokokkenbouillon des Typ 4 infiziert. Bei allen Tieren wurden Urinuntersuchungen auf Eiweiß und Sediment, mehrfache Bestimmungen der Inulin- und PAH-Clearance und histologische Untersuchungen der Nieren durchgeführt.

Alle Versuchstiere zeigten initial eine mehr oder weniger deutliche Einschränkung der glomerulären Filtration, die wir als toxisch bedingt erklären möchten.

Im weiteren Verlauf lassen sich zwei Gruppen von Kaninchen unterscheiden:

1. Tiere, die schon nach der 5. Streptolysininjektion deutliche klinische Zeichen einer Nierenerkrankung (pathologische Urinbefunde und Einschränkung des Glomerulumfiltrates) erkennen ließen und bei der Tötung zu einem späteren Zeitpunkt keine wesentlichen pathologischen Veränderungen zeigten (Kaninchen S9, S11, S12).

2. Tiere, die sich zunächst von der initialen Toxineinwirkung erholten und - nach einer Latenzperiode - am 21. bis 23. Tag nach der letzten Streptolysininjektion erneut pathologische Urinbefunde und eine Einschränkung der glomerulären Filtration erkennen ließen und nach der Tötung auch histologische Veränderungen (Verquellung der Basalmembran der glomerulären Schlingen, Vergrößerungen der Kerne der Endothelzellen, teilweise Verdickung der Bowman'schen Kapsel, trübe Schwellung der Tubulusepithelien, Eiweiß im Tubuluslumen) zeigten (Kaninchen S5, S6, S7, S8 und S10).

L I T E R A T U R A N G A B E N

1. SARRE, H Nierenkrankheiten, Thieme Verlag, 344
2. NEU zit. nach Sarre, H., Nierenkrankheiten, Thieme Verlag, 344
3. BOHLE, A Neue pathologische Befunde bei glomerulären Nierenkrankheiten Dtsch. Med. J. 15, 372 (1964)
4. REUBI, F. Nierenkrankheiten, Hans Huber Verlag, 147
5. ARNOLD zit. nach Sarre, H., Nierenkrankheiten, Thieme Verlag, 299
6. DIECKHOFF, J. Zur Pathogenese und Therapie der Glomerulonephritis, Kinderärztl. Praxis Sonderheft 1953, 141
7. MASUGI, M. Zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis als allergische Erkrankung der Niere, Klin. Wschr. 14, 11, 373 (1935)
8. SARRE, H., WIRTZ, H. Geschwindigkeit und Ort der Antigen-Antikörper-Reaktion bei der exp. Nephritis
9. PRESSMAN, D., SHERMAN, W.B. The Zone of Localization of Antibodies, J. Immunol. 67, 15 (1951)
10. SEEGAL, C.B. et al. Studies of the Mechanism of exp. Nephritis with fluorescein-labeled Antibody, J. Amer. Path. 2, 183, (1962)
11. HILLS, A.G.S., CRUICKSHANK, B. Study of Antigenic Components of Kidney Tissue, Brit.J.exp.Path. 34, 27 (1953)
12. KRAKOWER, C.A., GREENSPON, S.A. Lokalization of Nephrotoxic Antigen within isolated Renal Glomerulus, Arch. Path. 51, 629 (1951)
13. SCHWENTKER, F.F., COMPLOIER, F.C. The Production of Kidney Antibodies by Injektion of Homologous Kidney plus Bacterial Toxins, J.exp. Med. 70, 223 (1959)

14. LANGE, K., Autoantibodies in Human Glomerulo-
GOLD, M., WEINER, D., nephritis, J.Clin.Invest. 28, 50,
SIMON, V. (1949)
15. PFEIFFER, E.F., Die Autoallergie in der Pathogenese
BRUCH, H.E. der diffusen Glomerulonephritis,
Erg. inn.Med. 4, 670 (1953)
16. VORLÄNDER, K.O. Über den Nachweis komplementbinden-
der Autoantikörper bei Nieren- und
Lebererkrankungen, Z.exp.Med. 118,
352, (1952)
17. MELLORS, R.C., New Observations on the Pathogenesis
ORTEGA, L.G. of Glomerulonephritis, J.Amer.Path.
32, 455 (1956)
18. OGAWA u. SATO zit. nach FISCHEL, E.E., J.chron.
Dis. 5, 34 (1957)
19. FISCHEL, E.E., Serum Complement in Acute Glomeru-
GAJDUSEK, G.C. lonephritis and other Renal Diseases,
J.chron.Dis. 5, 34 (1957)
20. BURKHOLDER, R.M. Complement Fixation in Diseased
Tissue, J.exp.Med. 114, 605 (1961)
21. SEEGAL, D. Acute Diffuse Glomerulonephritis,
Amer. J.Med. 7, 382 (1949)
22. CAVELTI, Ph.A., Studies of the Pathogenesis of
CAVELTI, E.S. Glomerulonephritis, Arch.Path. 39,
148, und 40, 103 (1945)
23. HUMPHREY, J.H. J.Path.Bact. 60, 211 (1948)
24. BOHLE, A., KRECKE, Über die tiereperimentelle Glomeru-
H.J., KLEINMAIER, H. lonephritis unter besonderer Berück-
GOERGEN, K. sichtigung der sog. Cavelti-Nephri-
tis, Arch. f.Kreislaufforsch. 21,
245 (1954)
25. SARRE, H. & Auto-Antikörper in der Nierenpatho-
ROTHER, K. logie, Klin.Wschr. 32, 410 (1954)
26. HEYMAN, W., HACKEL, PRODUCTION OF Nephrotic Syndrome in
D.B. et al. Rats by Friends Adjuvans and Kidney
Suspensions, Proc.Soc.exp. Biol.N.Y.
100, 660 (1959)
27. PFEIFFER, E.F., Die Autoaggression in der Pathogenese
MERRILL, J.P. der diffusen Glomerulonephritis,
Dtsch.med.Wschr. 87, 934 (1962)

28. LANGE, K.,
WACHSTEIN, M. Mo.
PHFERSON, E. Immunologic Mechanism of Transmission
of Exp. Gl. in Parabiatic Rats, Proc.
Soc. exp.Biol.Med. 106, 13 (1961)
29. SARRE, H. ROTHER, K. Die Autoaggression in der Pathogenese
der diffusen Gl., Dtsch.med.Wschr.
88, 1802 (1963)
30. PFEIFFER, E. F. Schlußwort zu 29. Dtsch.med.Wschr. 88,
1804 (1963)
31. SCHÖFFLING, K.,
PFEIFFER, E. F.,
RETIENE, K. Transport und Bindung nephritisauslö-
sender Faktoren bei einseitiger exp.
Nierenentzündung, Verh.Dtsch.Ges.inn.
Med. 68, 557 (1962)
32. MÜLLER-RUCHHOLTZ, W. Passive Übertragung der exp.Gl.durch
FEDERLIN, K.,
PFEIFFER, E. F. kontinuierliche Kreuztransfusion,
Klin.Wschr. 40, 1258 (1962)
33. Ophuls, W. The Etiology and Development of
Nephritis, J.AMA. 69, 1223 (1917)
34. RAMMELKAMP, C. H.,
WEAVER, R. S.,
DINGLE, J. H. Significance of Epidemiological
Differences between Acute Nephritis
and Acute Rheumatic Fever, Trans.Assoc.
Amer.Phys. 65, 168 (1952)
35. REUBI, F. LÖFFLER, H. La signification du streptocoque
hémolytique du group A, type 12, pour
le développement de la glomérulo-
néphrite aiguë, Schw. Med.Wschr. 44,
1239 (1954)
36. KEMPE, H.,
OLMSTED, R. W.,
CURNEN, E. C. Outbreak of Acute Nephritis in Ado-
lescent Schoolboys Pediatrics 8, 3,
393 (1951)
37. RAMMELKAMP, C. H.
WEAVER, R. S. Acute Glomerulonephritis, J.Clin.
Invest. 32, 4, 345 (1953)
38. WERTHEIM, A. R.,
LYTLE, J. D.,
SEEGAL, B. C. et al. The Association of Type Specific
Hemolytic Streptococci with Acute
Glomerulonephritis, J.Clin.Invest.
32, 4, 359 (1953)
39. SIEGEL, A. C.,
RAMMELKAMP, C. H.,
GRIFFEATH, H. I. Epidemic Nephritis in a School Popu-
lation. The Relationship of Hematuria
to Group A Streptococci,
Pediatrics 15, 33 (1955)
40. STETSON, C. A.,
RAMMELKAMP, C. H. Epidemic Acute Nephritis: Studies on
Etiology, Natural History and Preven-
tion Medicine 34, 431 (1955)

41. RAMMELKAMP, C.H. Microbiologic Aspects of Glomerulonephritis, J.chron.Dis. 5, 28 (1957)
42. SCHMIDT, W.C.,
RAMMELKAMP, C.H. jr. Etiology and Pathogenesis of Glomerulonephritis, Adv.Int.Med. 9, 181 (1958)
43. BONE, M., BRANDE, A.,
KLEINMANN, H. Complement-fixing Antibody Response to M-Protein of Nephritogenic Streptococci in Glomerulonephritis, J.Lab. Clin.Med. 50, 5, 705 (1957)
45. HERZOG, H. Über die familiäre Nephritis, Schw. Med.Wschr. 81, 349 (1951)
46. GOLDSMITH, H.,
COWAN, M., GOODER, A. Familial Outbreak of Acute Glomerulonephritis Due to Griffith Type-1-Streptococcus, Lancet 1958, II, 674
47. CULLHED, I.,
JUHLIN, I.,
WERNER, I. Type Specific Antibodies in Acute Glomerulonephritis, Acta med.scand. 165, 17 (1959)
48. BERNHEIMER, A.W.,
LAZARIDES, P.D.,
WILSON, A. Diphosphopyridine Nucleotidase as an Extracellular Product of Streptococcal Growth, J.exp.Med. 106, 27 (1957)
49. GRUMBACH, A. Die Glomerulonephritis, eine typengebundene Streptokokkeninfektion? Dtsch.med.Wschr. 84, 11, 501 (1959)
50. GONZAGA, A.,
RAMMELKAMP, C.H. Diphosphopyridine Nucleotidase and Acute Glomerulonephritis, Arch.intern. Med. 110, 615 (1962)
51. ALEXANDER, M. Klinische Beobachtungen, Therapie und bakt. Untersuchungen bei Streptokokkeninfektionen, insbesondere bei Scharlach und Anginen, Fortschr.d.Med. 24, 929 (1963)
52. DUVAL, Ch.,
HIBBARD, R. Experimental Production of Acute Nephritis, J.Amer.Med.Ass. 87, 12, 898 (1926)
53. KELLY, D., WINN, J. Renal Lesions Produced by Group A Type-12-Streptococci, Science 127, 1337 (1958)
54. HINKLE, N.,
PARTIN, J., WEST, C. Nephropathy in Mice After Exposure to Group A Type-12-Streptococci, J.Lab.Clin.Med. 56, 2, 265 (1960)

55. VORLÄNDER, K.O.,
HELLWEG, G.,
LIESENFELD, G. Experimentelle Untersuchungen zur
Pathogenese der durch Typ-12-Strepto-
kokken hervorgerufenen Nierenentzün-
dung, Allergie und Asthma 5, 13 (1959)
56. REED, R.
MATHESON, B. Experimental Nephritis Due to Type
Specific Streptococci, J.Infect.Dis.
95, 2, 191, 202 (1954)
57. REED, R.,
MATHESON, B. Experimentant Nephritis Due to Type
Specific Streptococci, J.Infect.Dis.
104, 3, 213 (1959)
58. REED, R.,
MATHESON, B. The Effect of Type 12-Nephrotoxin in
Monkeys, J.Infect.Dis. 106, 245 (1960)
59. WILLIAMSON, C.K., Treatment of Experimental Streptococcal
Nephritis, J.pharm.Sci. 50, 308 (1961)
60. MÜLLER-SEIFERT Taschenbuch der med.techn. Diagnostik,
Bergmann-Verlag, München, (1962), 310
61. SCHIRMEISTER, J.,
SCHMIDT, L.,
MOENCH, A. Die renale Inulinextraktion bei Masugi-
Nephritis-Kaninchen in Analogie zur
Nephritis des Menschen, Klin.Wschr.38,
723 (1960)
62. WIRZ, H. Problematik der Nierenfunktionsprüfun-
gen bei glomerulären und tubulären
Nierenerkrankungen, Internat.Nieren-
symposium Würzburg 1960, Thieme-Verlag
Stuttgart (1962)
63. SARRE, H.,
ROTHER, K. Ätiologie, Pathogenese und Therapie
der akuten Glomerulonephritis, Inter-
nist 3, 645 (1962)
64. SCHOLZ, A.,OEFF,K. Vergleichende tierexperimentelle
Clearanceuntersuchungen von J¹³¹-Hip -
~~puran~~ und PAH, Z.Ges.Exp.Med. 137,
516 (1963)
65. GOLDRING, W.,
CHASIS, H. Hypertension and Hypertensive Disease,
Oxford University Press 1944
66. ROE, J. H.,
EPSTEIN, J. H.,
GOLDSTEIN, N. J. Biol. Chem. 178, 839 (1949)
67. DIXON, F. zit. nach ROTHER, K., Dtsch.med.Wschr.
91, 551 (1966)
68. STALDER,G.,
SCHMIDT, R.,
GERSTNER, J. Renale Clearanceuntersuchungen bei ak.
diffuser Gl., Dtsch.med.Wschr. 85,
1641 (1960)

69. ANDRES, G.A. Localization of Ag-Ak-Complexes in
Glomerular Structures of Patients with
Acute Glomerulonephritis, J.exp.Med.
123, 399 (1960)
70. WAGNER, R. Tierexperimentelle Clearanceuntersu-
chungen bei mit Typ-19-Streptokokken
infizierten Kaninchen - noch nicht
veröffentlicht -
71. UNANUE, E.R., The Absence of an Autoimmune Anti-
LEE, S., DIXON, F.J., kidney Response in Nephrotoxic Serum
FELDMAN, J.D. Nephritis, J.exp.Med. 122, 565 (1965)
72. SEEGAL, B.C. zit. nach SARRE, H., Internist 6, 129
(1965)
73. DIXON, F.J. zit. nach HERMANN, G., GRABAR, P.,
Internist 6, 156 (1965)
74. SEEGAL, B.C. et al. Studies on the Pathogenesis of Acute
an Progressive Glomerulonephritis in
Man by Immunofluorescein and -ferritin
techniques, Fed. Proc. 24, 100 (1965)
75. ROTHER, K. Glomerulonephritis: Aktuelle Gesichts-
punkte zur Pathogenese, Dtsch.med.
Wschr. 91, 551 (1966)
76. MARKOWITZ, A.S. Streptococcal related Glomerulone-
phritis, J.Immunol. 92, 565 (1964)

Frau Priv.-Doz. Dr. med. M. Alexander hat mir das Thema der vorliegenden Dissertation überlassen und die Durchführung der Experimente durch ihren Rat sehr gefördert. Ich möchte ihr dafür aufrichtig danken.

Herrn Prof. Dr. med. W. Maßhoff, Direktor des Pathologischen Institutes der F. U. Berlin, danke ich für seine kritische Unterstützung bei der Auswertung der histologischen Präparate.

Lebenslauf

Am 18. August 1939 wurde ich als Sohn des Oberstudienrates Dr. Werner Schmitz und seiner Ehefrau Christine Schmitz, geb. Wehrend, in Guben/Niederlausitz geboren.

Die Volksschule besuchte ich von Ostern 1946 an in Eckernförde an der Ostsee und anschließend das Helmholtz-Gymnasium in Essen. Dort erhielt ich im Frühjahr 1959 das Reifezeugnis.

Das Studium der Humanmedizin begann ich in Tübingen und legte dort 1962 die ärztliche Vorprüfung ab. Nach einem klinischen Semester in Bonn setzte ich das Studium an der Freien Universität Berlin fort, wo ich im September 1965 das medizinische Staatsexamen bestand.

Als Medizinalassistent war ich bisher zweieinhalb Monate in einer HNO-Klinik, neun Monate in einer Medizinischen Klinik, sechs Monate auf einer chirurgischen Abteilung und vier Monate auf einer geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung tätig.

Nach der Approbation werde ich die Ausbildung zum Facharzt für Innere Krankheiten anstreben.

